

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina



**ASOCIACIÓN DE ENFERMEDAD CELÍACA Y
ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL EN EL ÁREA
SANITARIA DEL HOSPITAL INFANTA SOFÍA (MADRID)**

TESIS DOCTORAL

NOEMÍ MANCEÑIDO MARCOS

DIRECTORES:

M^a ISABEL VERA MENDOZA, DOCTORA EN MEDICINA

LUIS ABREU GARCÍA, DOCTOR EN MEDICINA

Madrid, 2016

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina



ASOCIACIÓN DE ENFERMEDAD CELÍACA Y ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL EN EL ÁREA SANITARIA DEL HOSPITAL INFANTA SOFÍA (MADRID)

TESIS DOCTORAL

NOEMÍ MANCEÑIDO MARCOS

DIRECTORES:

M^a ISABEL VERA MENDOZA, DOCTORA EN MEDICINA

LUIS ABREU GARCÍA, DOCTOR EN MEDICINA

Madrid, 2016

Tribunal nombrado por el Mgfco. y Excmo. Sr. Rector de la Universidad
Autónoma de Madrid, el día..... de..... de.....

Presidente

Vocal

Presidente:.....

Vocal:

Vocal:

Vocal:

Vocal Secretario:.....

Realizado el acto de defensa y lectura de la tesis

El día..... de..... de.....

En.....

Calificación:

El Presidente

Vocales

El Vocal Secretario



Dña. MARÍA ISABEL VERA MENDOZA, Profesora Asociada de CC de la Salud y Médico Adjunto del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda y D. LUIS ABREU GARCÍA, Jefe de Servicio de Gastroenterología del Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, y Directores de la Tesis presentada por Dña. NOEMÍ MANCENIDO MARCOS,

ACREDITAN:

Que Dña. NOEMÍ MANCENIDO MARCOS ha realizado bajo su dirección y tutela el trabajo que presenta para optar al grado de Doctor en Medicina titulado "ASOCIACIÓN DE ENFERMEDAD CELÍACA Y ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL EN EL AREA SANITARIA DEL HOSPITAL INFANTA SOFIA (MADRID)", cumpliendo todos los requisitos necesarios para su presentación como Tesis Doctoral en el Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid y ser sometido a lectura y discusión ante el Tribunal.

En Madrid, a 1 de marzo de 2016



Fdo. María Isabel Vera Mendoza

Directora de la tesis.



Fdo. Luis Abreu García

Director de la tesis.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres.

La realización de esta tesis doctoral ha supuesto muchos años de trabajo, y gran cantidad de tiempo y esfuerzo invertidos, y en este periodo, aunque ha habido momentos de desánimo, lo cierto es que he disfrutado con su desarrollo y he aprendido mucho con ella y de ella. Sin duda, lo que más destaca de este periodo de mi vida son las personas que me han ayudado y han contribuido, por distintos motivos y en diferentes momentos, a la realización de esta tesis doctoral, y a las que quiero dedicar este trabajo

En primer lugar, quisiera agradecer a mis tutores, los Dres. Maribel Vera Mendoza y Luis Abreu García, su confianza en mí. Aunque mi formación como Médico Interno Residente no haya sido en su hospital, siempre han sido un ejemplo a seguir, no sólo por su magnífica labor profesional, sino también por su excelente calidad humana. No podría haber tenido mejores guías en este camino.

Quiero dar las gracias a la Dra. Silvia Salinas Moreno, del S. de Anatomía Patológica de mi Hospital, y a los Dres. Ramón Pajares Villarroya y Óscar Núñez Martínez, todos amigos y compañeros, por su ayuda, sus ánimos y su apoyo incondicional durante estos años.

A Juan José de la Cruz Roca, de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid y sobre todo, a Israel Thuissard Vasallo, de la Universidad Europea de Madrid, por su esfuerzo y por el importante trabajo realizado en el análisis estadístico.

A los laboratorios Abbvie, por su apoyo logístico.

A Javi, por compartir el camino en todos los aspectos de mi vida y animarme siempre a continuar. Este trabajo te pertenece en gran parte.

A Tatiana, mi hermana, mi amiga, que siempre está ahí.

A mis padres, por enseñarme la importancia del esfuerzo, la honradez, la humildad y del cariño. Sin vosotros no hubiera llegado hasta aquí.

Y por último, a los pacientes, que cada día nos dan importantes lecciones de vida. Sin ellos, esta tesis no tendría sentido.

RESUMEN

La enfermedad celíaca (ECe) es una enteropatía crónica autoinmune que se produce en individuos genéticamente predispuestos e inducida por la ingesta de gluten en la dieta y, probablemente, por otros factores ambientales. Esta enfermedad se caracteriza por una gran heterogeneidad clínica, pudiendo existir desde pacientes asintomáticos a otros con síntomas muy severos, como malabsorción. Además, presenta una mayor morbilidad tanto por su frecuente asociación con enfermedades autoinmunes, así como por una mayor predisposición al desarrollo de linfomas intestinales. La prevalencia de ECe en la población general varía según los estudios consultados, pero en general, se estima que pudieran tener enfermedad celíaca alrededor del 1% de la población general occidental, un 3-6% de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y un 1-3% de los pacientes con osteoporosis, elevándose la prevalencia hasta un 20% en familiares de primer grado de pacientes celíacos, y un 10-15% en pacientes con anemia ferropénica sintomática. La prevalencia mundial se estima en 1/266, y en España oscila entre 1/118 en la población infantil y 1/389 en la población adulta.

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) engloba fundamentalmente a dos entidades, la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU), que se caracterizan por presentar un curso crónico y recidivante, presentando alternancia de periodos de remisión con brotes de la enfermedad. Su etiología es desconocida, aunque se han implicado factores genéticos, bacterianos, infecciosos, ambientales y psicosociales.

Existen numerosos datos de la relación entre ECe y EII, siendo la mayor parte de los casos procedentes de población adulta. De hecho, según el documento sobre “Diagnóstico precoz de la Enfermedad Celíaca” realizado por

el Ministerio de Sanidad y Consumo en el año 2008, la ECe presenta, como enfermedades asociadas, y entre otras enfermedades autoinmunes, la EII, siendo considerados los pacientes con EII como grupo de riesgo para su despistaje.

En los últimos años se han publicado múltiples artículos, tanto casos aislados o serie cortas de pacientes como estudios de cohortes, sobre la existencia de una relación potencial entre ECe y EII, puesto que ambas son enfermedades autoinmunitarias multifactoriales, mostrando una mayor prevalencia de EII en los pacientes celíacos, así como una mayor prevalencia de EII en los familiares de pacientes celíacos. Sin embargo, los resultados de los distintos estudios difieren según el área geográfica que consideran y los grupos de trabajo.

El objetivo principal de este trabajo es estudiar la prevalencia de la ECe en pacientes diagnosticados de EII en el área del Hospital Infanta Sofía (que abarca más de 303.000 habitantes de 53 municipios de la zona norte de la Comunidad de Madrid) entre marzo de 2008 y mayo de 2012. Como objetivos secundarios se plantean conocer los factores que podrían estar implicados en la aparición concomitante de ECe y de EII y estudiar las características de la EII y su evolución en los pacientes de nuevo diagnóstico en el periodo estudiado.

LISTADO DE ABREVIATURAS

5ASA: 5 aminosalicilatos, ácido 5-aminosalicílico.

AATGt: Anticuerpo antitransglutaminasa tisular.

AF: antecedentes familiares.

AGA: anticuerpos antigliadina.

AINEs: antiinflamatorios no esteroideos.

ATIs: inhibidores de la α -amilasa tripsina.

CD4: molécula que se expresa en la superficie de algunas células T y en las células dendríticas.

CD8: molécula que se expresa en la superficie de algunas células T y en las células dendríticas.

CI: colitis indeterminada o inclasificable.

CMH: complejo mayor de histocompatibilidad (también descrito con sus siglas en inglés MHC).

CMV: citomegalovirus

CU: colitis ulcerosa.

CysA: ciclosporina A

EC: enfermedad de Crohn.

ECe: enfermedad celíaca.

EII: enfermedad inflamatoria intestinal.

ELISA: Ensayo por Inmunoabsorción Ligado a Enzimas (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*)

EMA: Anticuerpos antiendomiso.

GWAS: estudio de asociación del genoma completo (Genome-wide association study).

HLA: Antígenos leucocitarios humanos (Human Leukocyte Antigen)

HLA DQ2: Marcador genético (heterodímero DQ2).

HLA DQ8: Marcador genético (heterodímero DQ8).

HP: *Helicobacter Pylori*.

IBPs: Inhibidores de la bomba de protones.

IC: intervalo de confianza

IL: Interleuquina

IL23R: receptor de interleuquina 23.

IgA: Inmunoglobulina A.

IgG: Inmunoglobulina G.

IQR: Rango intercuartílico.

LIEs: Linfocitos intraepiteliales.

MHC: complejo mayor de histocompatibilidad (siglas en inglés).

OR: Odd ratio.

p25: percentil 25

p75: percentil 75.

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa.

PET-TAC: tomografía por emisión de positrones.

RNM: resonancia nuclear magnética

RR: Riesgo relativo.

SII: Síndrome de intestino irritable.

SNP: marcadores de polimorfismos de nucleótido único.

TAC: tomografía axial computerizada

TGF: factor de crecimiento transformante.

TGt: transglutaminasa tisular.

TLR4: receptor Toll-like 4.

TNF α : factor de necrosis tumoral α .

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS.....	5
RESUMEN	8
LISTADO DE ABREVIATURAS.....	10
ÍNDICE	13
ÍNDICE DE ILUSTRACIONES.....	17
INTRODUCCIÓN	19
1. Enfermedad celíaca.....	19
1.1 <i>EPIDEMIOLOGÍA</i>	19
1.2 <i>ETIOPATOGENIA.....</i>	21
1.2.1 <i>Gluten</i>	22
1.2.2 <i>Factores genéticos</i>	23
1.2.3 <i>Respuesta inmune.....</i>	26
1.2.4 <i>Otros factores</i>	27
1.3 <i>CLÍNICA.....</i>	28
1.4 <i>RELACIÓN CON OTRAS ENFERMEDADES.....</i>	33
1.5 <i>DIAGNÓSTICO.....</i>	35
1.5.1 <i>Serología</i>	36
1.5.2 <i>Estudio genético.....</i>	38
1.5.3 <i>Endoscopia digestiva alta.....</i>	38
1.5.4 <i>Histología.....</i>	39
1.5.5 <i>Otros medios diagnósticos</i>	42
1.5.6 <i>Cribado poblacional de la enfermedad celíaca.</i>	42
1.6 <i>TRATAMIENTO</i>	44

2. Enfermedad Inflamatoria Intestinal	46
2.1 <i>EPIDEMIOLOGÍA</i>	46
2.2 <i>ETIOPATOGENIA.....</i>	48
2.2.1 <i>Factores genéticos</i>	48
2.2.2 <i>Factores ambientales</i>	49
2.3 <i>CLÍNICA.....</i>	50
2.3.1 <i>Colitis ulcerosa</i>	50
2.3.2 <i>Enfermedad de Crohn</i>	52
2.3.3 <i>Manifestaciones extraintestinales</i>	54
2.4 <i>DIAGNÓSTICO.....</i>	56
2.5 <i>TRATAMIENTO</i>	59
2.5.1 <i>Aminosalicilatos.....</i>	60
2.5.2 <i>Corticoides.....</i>	61
2.5.3 <i>Inmunomoduladores.....</i>	62
2.5.4 <i>Fármacos biológicos.....</i>	63
2.5.4.1 <i>Fármacos anti-TNFα</i>	63
2.5.4.2 <i>Otros anticuerpos monoclonales</i>	64
2.5.5 <i>Antibióticos</i>	65
2.5.6 <i>Probióticos.....</i>	65
2.5.7 <i>Aféresis leucocitaria</i>	66
2.5.8 <i>Otros tratamientos médicos</i>	66
2.5.9 <i>Tratamiento quirúrgico.....</i>	67
3. Relación entre Enfermedad Celíaca y Enfermedad Inflamatoria Intestinal	68
HIPÓTESIS Y OBJETIVO	75
1. Hipótesis.....	75
2. Objetivo primario.....	75
3. Objetivo secundario	75
MATERIAL Y MÉTODOS	76

1. Diseño del estudio.....	76
2. Población de estudio	76
3. Criterios de inclusión.....	76
4. Criterios de exclusión	76
5. Obtención de datos	76
6. Variables y definiciones.....	77
6.1 DATOS DEMOGRÁFICOS	77
6.2 CARACTERÍSTICAS DE LA EII.....	77
6.3 CRIBADO DE ENFERMEDAD CELÍACA	78
6.3.1 Determinación de IgA y AATGt.....	78
6.3.2 Determinación de HLA	79
6.3.3 Endoscopia alta y biopsias de duodeno.....	80
6.3.4 Exclusión de otras causas de linfocitosis intraepitelial.....	80
7. Estudio estadístico.....	81
 RESULTADOS.....	 83
1. Pacientes.....	83
2. Características de la EII	83
3. Cribado de enfermedad celíaca	95
4. Diferencias entre pacientes con y sin enfermedad celíaca	101
 DISCUSIÓN	 104
1. Características de los pacientes y de la eii	107
2. Cribado de enfermedad celíaca	114
3. Diferencias entre pacientes con y sin enfermedad celíaca	122
4. Fortalezas y limitaciones	122
4.1. FORTALEZAS.....	122
4.2. LIMITACIONES	124
 CONCLUSIONES	 126

TABLAS Y FIGURAS	128
-------------------------------	------------

BIBLIOGRAFÍA	132
---------------------------	------------

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

Figura 1. Prevalencia mundial de la ECe.....	20
Figura 2. Etiopatogenia de la enfermedad celíaca.....	21
Figura 3. Locus de susceptibilidad HLA clase II en la ECe.	24
Figura 4. Iceberg de la ECe.....	33
Figura 5. Regiones genómicas de posible asociación entre la ECe y la EII	72
Figura 6. Algoritmo diagnóstico de ECe en EII desarrollado en este trabajo.....	79
Figura 7. Distribución global por edad y tipo de EII.....	85
Figura 8. Distribución por edad y tipo de EII en varones.	86
Figura 9. Distribución de los pacientes de género masculino con EC y CU según la edad al diagnóstico.	87
Figura 10. Distribución por edad y tipo de EII en mujeres.....	87
Figura 11. Distribución de las pacientes de género femenino con EC y CU según la edad al diagnóstico.....	88
Figura 12. Área sanitaria del Hospital Infanta Sofía.....	105
 Tabla 1. Espectro clínico de la enfermedad celíaca.....	 29
Tabla 2. Formas clínicas de la enfermedad celíaca.....	32
Tabla 3. Enfermedades asociadas a la enfermedad celíaca.....	34
Tabla 4. Anticuerpos empleados para el diagnóstico de la enfermedad celíaca.	37
Tabla 5. Clasificación de Marsh-Oberhuber de la enfermedad celíaca..	40
Tabla 6. Pacientes en los que se recomienda investigar una posible enfermedad celíaca.....	44
Tabla 7. Incidencia y prevalencia de la colitis ulcerosa y de la enfermedad de Crohn en distintas regiones del mundo según los periodos estudiados.....	47
Tabla 8. Clasificación de Montreal para la colitis ulcerosa.....	52

Tabla 9. Clasificación de Montreal para la enfermedad de Crohn.....	54
Tabla 10. Principales manifestaciones extraintestinales en la EII.	55
Tabla 11. Criterios de Lennard-Jones para el diagnóstico de la colitis ulcerosa.	56
Tabla 12. Criterios de Lennard-Jones para el diagnóstico de la enfermedad de Crohn.	57
Tabla 13. Edad y sexo de los pacientes según tipo de EII.....	84
Tabla 14. Comparación entre enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa por grupos de edad al diagnóstico	85
Tabla 15. Hábito tabáquico y antecedentes familiares de EII y de enfermedad celíaca según tipo de EII.	89
Tabla 16. Localización de la enfermedad de Crohn en la población de estudio.	90
Tabla 17. Localización de la colitis ulcerosa en la población de estudio.	91
Tabla 18. Enfermedad perianal según tipo de enfermedad.	91
Tabla 19. Tratamientos empleados según tipo de EII.....	93
Tabla 20. Análisis univariante de factores asociados a enfermedad de Crohn vs. colitis ulcerosa.....	94
Tabla 21. Análisis multivariante de factores asociados a enfermedad de Crohn vs. colitis ulcerosa.	95
Tabla 22. Resultados de determinación de los AATGt en la población de estudio.	97
Tabla 23. Resultados de determinación de HLA para enfermedad celíaca en función del tipo de EII.....	98
Tabla 24. Características clínicas de los pacientes con enfermedad celíaca.....	99
Tabla 25. Características clínicas de los pacientes con AATGt positivo y biopsia duodenal normal.	100
Tabla 26. Diferencias entre pacientes con y sin enfermedad celíaca.	102
Tabla 27. Resultados histológicos de las biopsias duodenales realizadas.	103

INTRODUCCIÓN

1. ENFERMEDAD CELÍACA

La enfermedad celíaca (ECe) es una enteropatía crónica con base inmunológica que se produce en individuos genéticamente predispuestos (HLA DQ2 y DQ8) e inducida por la ingesta de gluten en la dieta y, probablemente, por otros factores ambientales^{1,2}. También conocida como esprúe celíaco o enteropatía sensible al gluten, se caracteriza por una gran heterogeneidad clínica, pudiendo existir desde pacientes asintomáticos a otros con síntomas muy severos, como malabsorción. Además, presenta una mayor morbilidad debido a su frecuente asociación con enfermedades autoinmunes, así como una mayor morbilidad producido por una mayor predisposición al desarrollo de linfomas intestinales²⁻⁴.

1.1 EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de ECe en la población general varía según los estudios consultados pero, en general, se estima que podrían tener enfermedad celíaca alrededor del 1% de la población general occidental, un 3-6% de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y un 1-3% de los pacientes con osteoporosis, elevándose la prevalencia hasta un 15-20% en familiares de primer grado de pacientes celíacos, y un 10-15% en pacientes con anemia ferropénica sintomática⁵⁻⁷. La prevalencia mundial se estima en 1:266, oscilando entre 1:112 en Reino Unido, y 1:550 en Eslovenia; en adultos, la prevalencia mundial oscila entre 1:87 de Reino Unido y 1:105 en EE.UU². La prevalencia de ECe en niños y en adultos ha ido en aumento en las últimas décadas, tanto en los países en los que la prevalencia ya era elevada (Europa y Norteamérica) como en otras regiones como el norte de África, Oriente Medio y parte del continente asiático a

medida que en estas zonas se aumenta el consumo de trigo, tal y como se muestra en la figura 1⁷. En España, en estudios realizados en diferentes regiones geográficas, la prevalencia oscila entre 1:118-1:220 en la población infantil y 1:370-1:389 en la población adulta^{3,4}, siendo la prevalencia en donantes de sangre sanos en la Comunidad de Madrid de 1:370 (1:222 si se incluyen los que presentan en la biopsia un estadio Marsh 1)⁸. En la ECe del niño, la relación mujer:varón es 1:1; en la ECe del adulto parece existir una mayor proporción de mujeres afectas con una relación mujer:varón de 2:1⁹.

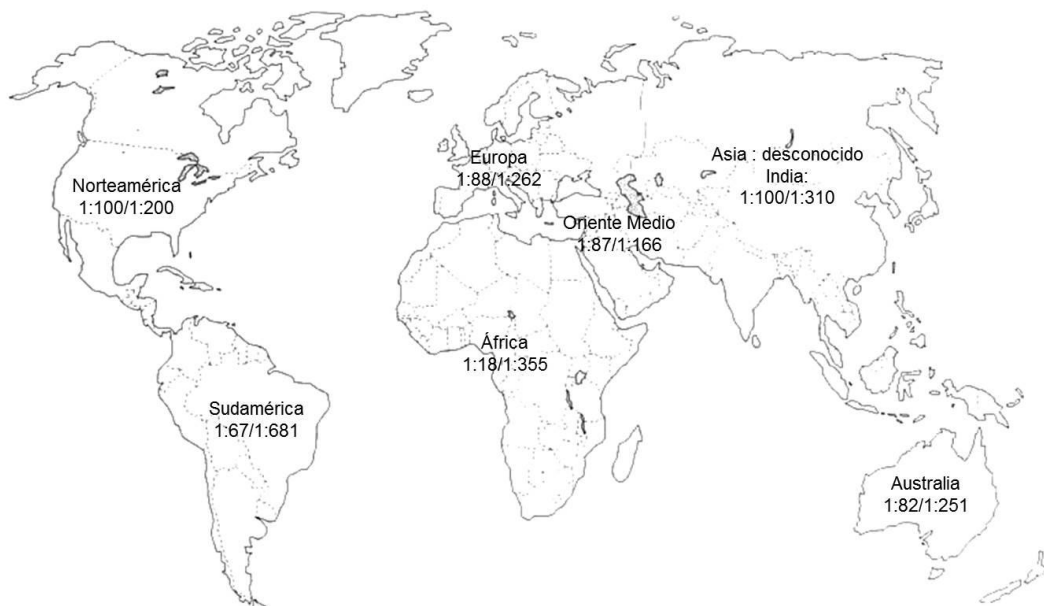


Figura 1. Prevalencia mundial de la enfermedad celíaca.

La ECe puede presentarse a cualquier edad; de hecho, el 19-20% de los pacientes con ECe tienen más de 60 años en el momento del diagnóstico. Según un estudio publicado en el año 2003, el 31% de los pacientes mayores de 65 años de edad estudiados por malabsorción intestinal son celíacos^{4,10}. La ECe no sólo está presente en Europa y los países poblados por personas de ascendencia europea, sino también en Oriente Medio, Asia, Sudamérica y Norte

de África. En la población saharaui la prevalencia es mayor, llegando a afectar al 10% de la población. Sin embargo, se considera que la epidemiología de la ECe tiene las características de un iceberg ya que esta prevalencia puede ser mucho mayor puesto que un porcentaje importante de casos permanece sin detectar³.

1.2 ETIOPATOGENIA

La ECe está causada por una respuesta inmune inapropiada al gluten en individuos genéticamente predispuestos, en la que están implicadas tanto la inmunidad innata como la adquirida, y en la que probablemente intervienen otros factores ambientales (figura 2)^{2,6}.

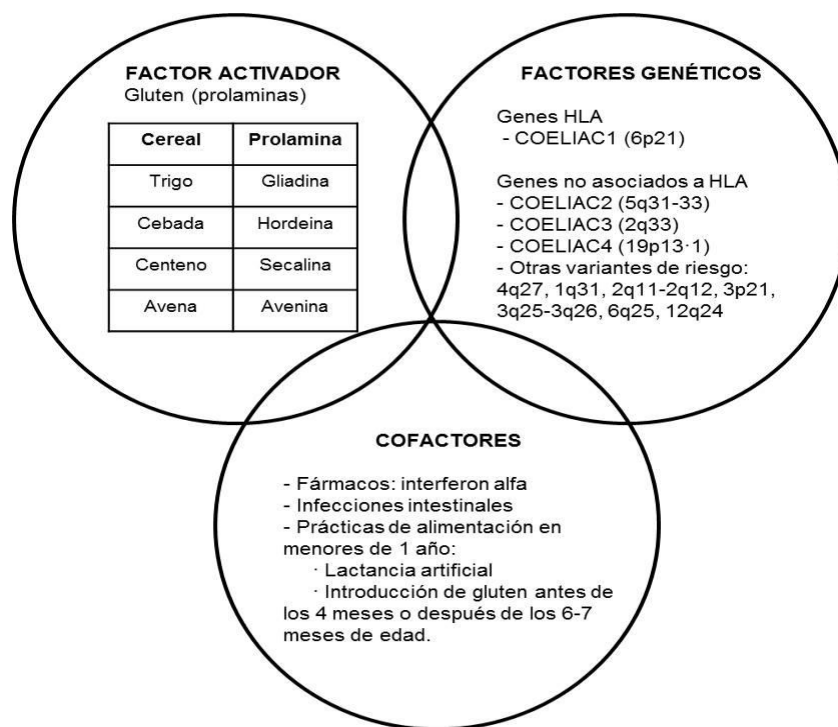


Figura 2. Etiopatogenia de la enfermedad celíaca (modificado de Di Sabatino, A. & Corazza, G. R. Coeliac disease. *Lancet* 2009;373;1480–93).

1.2.1 Gluten

El gluten es un complejo proteico de 33 aminoácidos presente en cereales como el trigo, la avena, la cebada y el centeno, y está formada por dos partes: la fracción soluble en alcohol del gluten, rica en prolina y glutamina, denominada *prolamina* (gliadina, ordeína, secalina o avenina, según se obtenga del trigo, la cebada, el centeno o la avena, respectivamente), que constituye el principal componente tóxico en la ECe, y la *glutenina*.

En estudios hechos in vitro, la gliadina (en el caso del trigo) es digerida por las enzimas gástricas y pancreáticas, liberándose distintos péptidos, entre los cuales se encuentra el péptido 33-mer de la α gliadina, que es un epítipo rico en prolina resistente a la degradación enzimática por las peptidasas gástricas, pancreáticas y del borde en cepillo intestinal, y que constituye el principal responsable de la respuesta inmune implicada en la ECe. El péptido 33-mer de la α gliadina requiere ser deaminado por la transglutaminasa tisular (TGt), concretamente la TGt 2, enzima intracelular presente en distintas partes del organismo y liberada por los fibroblastos, células inflamatorias y endoteliales en respuesta a la inflamación o a la irritación mecánica. En condiciones normales, la TGt es rápidamente inactivada mediante oxidación, pero en un ambiente reductor, como es la inflamación, la TGt permanece activa en el medio extracelular, lo que facilita que se mantenga su actividad¹¹. La deaminación del péptido 33-mer genera un epítipo con carga negativa con gran afinidad por el HLA DQ2 y DQ8, lo que potencia su capacidad para estimular a clones de linfocitos T CD4+ que a su vez reconocen epítopos presentes en el péptido 33-mer. Así, la iniciación de la respuesta inflamatoria mediada por los linfocitos T requiere la unión multivalente, a través de péptidos antigénicos, de receptores de células T con componentes del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH). En las prolaminas de los otros cereales implicados en la enfermedad celíaca

(ordeína en la cebada, secalina en el centeno y avenina en la avena) se encuentran secuencias homólogas del péptido 33-mer de la gliadina, por lo que el efecto de estos cereales en pacientes con ECe es similar al del trigo^{12,13}.

1.2.2 Factores genéticos

El hecho de que el 20% de los familiares de primer grado presenten ECe y que exista una concordancia del 75-80% en gemelos monocigóticos y de un 10% en gemelos dicigóticos muestra que la ECe presenta un fuerte componente hereditario¹¹. La ECe es una enfermedad poligénica en la que intervienen tanto genes del locus del antígeno leucocitario humano (HLA) como otros genes no HLA; el locus HLA es el que más importancia tiene, mientras que los loci no HLA tienen un efecto menor sobre el desarrollo de la enfermedad^{6,7}.

El HLA de clase II es el locus de susceptibilidad más fuertemente implicado en la ECe, estimándose en un 36-40% su contribución a esta enfermedad (Figura 3)^{11,14}. Los loci HLA más importantes son los que codifican para las moléculas HLA DQ2 (haplotipo HLA DQ2.5 cis: DQA1*0501-DQB1*0201 o DQ2.5 trans: HLA DQA1*0505-DQB1*0301 / DQA1*0201-DQB1*0202 o DR3: DRB1*03 si los alelos están localizados en el mismo cromosoma) y HLA DQ8 (DQA1*0301-DQB1*0302), ambos localizados en el cromosoma 6p21 y que se han denominado también genes CELIAC1^{9,11,14}. Pero existen otros loci asociados, de tal forma que las variantes de los alelos del HLA de clase II DQA1*, DQB1* y DRB1* permiten determinar, en función de si se encuentran en cis o en trans, la presencia de los haplotipos DR3-DQ2, DR7-DQ2, DR5-DQ7 y DR4-DQ8 asociados a enfermedad celíaca, por lo que a nivel diagnóstico se puede estudiar la presencia de los siguientes haplotipos: DR3-DQ2 (DRB1*0301, DQA1*0501, DQB1*0201), DR5-DQ7 (DRB1*11/12, DQA1*0505, DQB1*0301),

DR7-DQ2 (DRB1*07, DQA1*0201, DQB1*0202) y DR4-DQ8 (DRB1*04, DQA1*0301, DQB1*0302)^{3,14}.

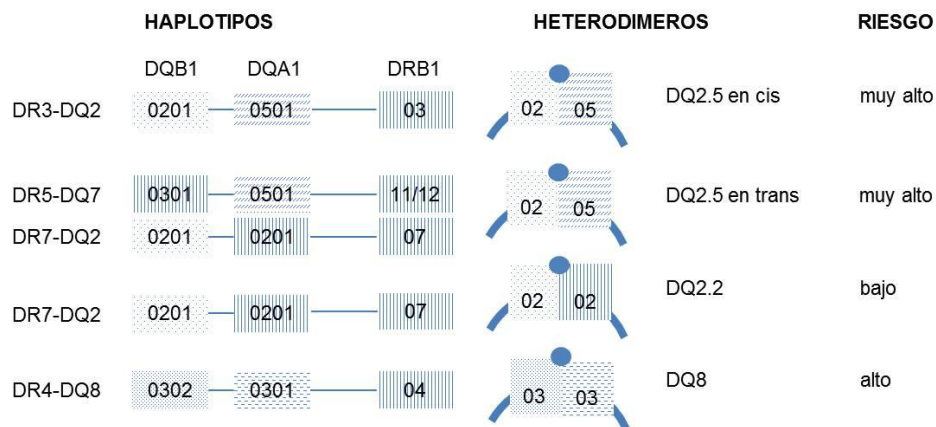


Figura 3. Locus de susceptibilidad HLA clase II en la enfermedad celíaca (extraído y modificado de Fernandez-Jimenez N, Plaza-Izurieta L, Bilbao JR. La Enfermedad Celíaca: Marcadores genéticos. En Rodrigo L y Peña AS, editores. Enfermedad celíaca y sensibilidad al gluten no celíaca. Barcelona, España: OmniaScience; 2013. p. 103-121).

Aproximadamente el 95% de los pacientes con ECe expresan genes que codifican la proteína HLA DQ2 (la mayoría de éstos, con el haplotipo HLA DQA1*0201-DQB1*0202), y el 5% de los pacientes restantes es HLA DQ8 positivo. Existe, sin embargo, un subgrupo de pacientes celíacos que son HLA DQ2 y DQ8 negativos, con una prevalencia que oscila entre 0,16-0,9%; en la mayoría de estos casos este grupo de pacientes presentan al menos uno de los dos alelos que codifican la molécula DQ2 (DQA1*05 o DQB1*02.4)^{11,14-16}. De hecho, Polvi et al. muestran que el 6% de los pacientes españoles con ECe estudiados en su trabajo son DQ2 negativos, siendo los haplotipos más frecuentes en los pacientes con ECe HLA DQ2 negativos el haplotipo DR4 DQ8 o DQA1*0501, DQB1*02 o DRB4*01 de forma aislada, y DR13 en ausencia de los anteriores¹⁷. Garrote et al. estudian un grupo de pacientes celíacos DQ2 negativos, demostrando la presencia de HLA-DR53 (DRB4) en el 55% de los

pacientes (con positividad por tanto para DR4-DR7), DRB1*04 (DR4) en el 30% de los pacientes y en los que eran DR4 negativos se observó la presencia de al menos uno de los dos alelos de DQ2 (DQA1*0501/DQB1*02) e incluso pacientes sin ninguno de los alelos de riesgo, éstos eran portadores de los alelos DQB1*06 (*0602/3 y 0604)¹⁸. En algunos pacientes españoles HLA DQ2 negativos con ECe atípica se ha demostrado la presencia del alelo MICA-A5.1¹⁹. En otros pacientes españoles con ECe HLA DQ2 negativos se ha demostrado la presencia de variantes funcionales en el promotor de CD209 (alelo -336G CD209)²⁰.

Se debe tener en cuenta además que el haplotipo HLA DQ2 no es exclusivo de la ECe, puesto que lo presenta aproximadamente el 30% de la población caucásica general, implicando que el HLA DQ2 y/o DQ8 es necesario para el desarrollo de la enfermedad pero no suficiente^{7,14}. Otros estudios muestran la implicación de otros genes del CMH^{6,7,21}. La homocigosis para el HLA DQ2 se ha asociado a un riesgo aumentado de ECe y de linfoma T intestinal²².

Sin embargo, la enfermedad celíaca es una enfermedad poligénica, en la que los genes HLA explican menos de la mitad de la variación genética. Entre los múltiples loci no HLA estudiados mediante estudio de asociación del genoma completo (GWAS) se ha encontrado asociación con la expresión intestinal de dos genes (THEMIS y PTPRK) localizados en la región GWAS del cromosoma 6, con genes del cromosoma 5q (genes CELIAC2 en cromosoma 5q31-33), genes CELIAC3 en cromosoma 2q33, genes CELIAC4 en el cromosoma 19p13 y posiblemente genes del 11 q, así como con polimorfismos FUT2 e incluso con la región génica de la IL2-IL21^{6,9,23-25}. De este modo, se conocen ya al menos 39 loci no HLA asociados a la ECe, muchos de los cuales contienen genes implicados en la función inmune, que explicarían aproximadamente el 14% de la

variación genética de la ECe, mientras que el locus HLA explicaría hasta un 40%, quedando aún por explicar un porcentaje importante del componente genético de la enfermedad^{6,26}. Muchos de los loci de riesgo de la enfermedad celíaca son compartidos con otras enfermedades autoinmunes, tales como la espondilitis anquilosante, la psoriasis, la artritis reumatoide, la diabetes mellitus tipo 1 (HLA DQ y cromosoma 15q26) y, en menor grado, con la enfermedad inflamatoria intestinal (EII)^{6,27}.

1.2.3 Respuesta inmune

La enfermedad celíaca está causada por una respuesta inmune inapropiada al gluten en la que están involucradas la inmunidad innata y adquirida.

La respuesta inmune innata en monocitos, macrófagos y células dendríticas intestinales está desencadenada, entre otros componentes del gluten, por los inhibidores de la α -amilasa tripsina (ATIs) presentes en el gluten. Los ATIs corresponden a una familia de proteínas que activan la inmunidad innata mediante la estimulación de estas células inflamatorias a través de la vía del receptor Toll-like 4 (TLR4)/MyD88, que es el receptor de los lipopolisacáridos bacterianos, y producen la liberación de citoquinas proinflamatorias^{6,14,28}. Estos ATIs son muy resistentes a la degradación intestinal e inducen cierto grado de inflamación intestinal tras la ingesta oral. Son probablemente la causa principal de la sensibilidad al gluten no celíaca, que se define como una intolerancia dosis-dependiente al gluten de los cereales tras la exclusión de ECe o alergia al trigo⁷.

En la respuesta inmune adaptativa están involucrados los linfocitos T y B. Los linfocitos T CD4+ activados reconocen, en el contexto de HLA DQ8 o DQ2.5, los epítomos deaminados del péptido 33-mer de la gliadina, y en respuesta,

secretan citoquinas (entre las que se encuentran el interferón- γ y la IL-21). Existe evidencia que muestra que la TGt intestinal aumenta la respuesta de estos linfocitos T gliadina-específicos^{6,7}. El organismo produce auto anticuerpos antitransglutaminasa tisular (AATGt), frente a la TGt intestinal que se encuentra en el espacio extracelular, aunque su mecanismo de producción es desconocido. Los anticuerpos (receptores de células B) reconocen el autoantígeno transglutaminasa 2 (TGt2), pero aún existe controversia sobre su papel en la patogénesis. Una hipótesis es que los linfocitos B TGt-específicos actuarían como células presentadoras de antígenos para los linfocitos T activados, pero también podrían jugar un papel modificando la actividad de la TGt2¹¹. La activación de los linfocitos T se produce en la lámina propia; se piensa que el transporte de los péptidos de gliadina hasta allí se produciría mediante su unión a receptores de gliadina en las células epiteliales intestinales. Aún hoy no se conoce con certeza qué tipo de receptor cumpliría este papel^{11,29}.

La presencia de autoanticuerpos frente a la TGt muestra el papel de la inmunidad humoral. En cultivos celulares, los AATGt bloquean la diferenciación epitelial intestinal, puesto que la TGt parece estar implicada en la bioactivación del factor de crecimiento transformante β -1 (TGF β 1), molécula necesaria para la diferenciación epitelial, que es un proceso que se encuentra alterado en la ECe²⁹. Sin embargo, el bloqueo de los AATGt no es completo, y la actividad residual de la TGt parece suficiente para llevar a cabo las reacciones de deamidación de la gliadina y producir el daño tisular en la ECe no tratada¹¹.

1.2.4 Otros factores

Existen datos que implican que la microbiota, tanto comensal como patógena pudiera estar implicada en la patogenia de la enfermedad. En cultivos bacterianos de biopsias duodenales de niños con ECe se mostró que las

Proteobacteria eran más abundantes y los *Firmicutes* menos abundantes en este grupo de pacientes que en el grupo control; esto sugería una posible relación de la ECe con el sobrecrecimiento de posibles microorganismos que excluyen a los microorganismos simbióticos característicos del intestino sano^{6,11}.

Otros factores ambientales que se han relacionado con el desarrollo de ECe son la introducción precoz (en los 3 primeros meses) -y posiblemente tardía, a partir de los 6-7 meses- del gluten en la dieta de los niños, el parto por cesárea, la lactancia artificial y determinadas infecciones en la infancia (rotavirus, adenovirus)¹¹.

1.3 CLÍNICA

El espectro clínico de la ECe es muy amplio, pudiendo presentarse tanto con el cuadro típico de diarrea, pérdida de peso y distensión abdominal, como de forma silente o paucisintomática. En España, el 15-38% de los pacientes se diagnostica sin clínica típica. Las manifestaciones clínicas de la ECe son, por tanto, muy variadas, con manifestaciones intestinales y extraintestinales que se resumen en la tabla 1, y que dependen de la edad y del grado de lesión intestinal.

Clínica	Síntomas	Signos y alteraciones analíticas
Niño pequeño	Diarrea crónica. Falta de apetito. Vómitos. Dolor abdominal recurrente. Laxitud. Irritabilidad y apatía Introversión y tristeza	Malnutrición. Distensión abdominal. Hipotrofia muscular. Retraso póndero-estatural. Anemia ferropénica Hipoproteinemia
Niño mayor y adolescente	Frecuentemente asintomáticos Estreñimiento. Dolor abdominal. Menarquia retrasada e irregularidades menstruales Cefalea. Artralgias. Hábito intestinal irregular.	Anemia ferropénica. Talla baja. Aftas orales. Hipoplasia del esmalte. Distensión abdominal. Dermatitis herpetiforme Debilidad muscular. Artritis, osteopenia. Queratosis folicular.
Adulto	Diarrea crónica o estreñimiento Dispepsia. Dolor abdominal recidivante. Pérdida de peso. Síndrome de intestino irritable-like. Vómitos recidivantes sin causa aparente. Dolores óseos y articulares o historia de fracturas (ante traumatismos banales). Parestesias, tetania. Infertilidad, abortos recurrentes Irritabilidad. Astenia. Ansiedad, depresión, epilepsia, ataxia.	Dermatitis herpetiforme Malnutrición con o sin pérdida de peso. Edemas periféricos. Talla baja. Neuropatía periférica. Miopatía proximal. Hipoesplenismo. Osteopenia u osteoporosis (en el adulto joven). Aftas bucales recidivantes. Descenso de albúmina sérica. Disminución del tiempo de protrombina. Anemia ferropénica (no explicada) Deficit de ácido fólico o vitamina B12 (no explicado) Hipertransaminasemia inexplicada.

Tabla 1. Espectro clínico de la enfermedad celíaca (modificado de Grupo De Trabajo sobre diagnóstico precoz en Enfermedad Celíaca. Diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca; Ministerio de Sanidad y Consumo, 2008).

Así, las formas clínicas de presentación de la ECe incluyen las siguientes (tabla 2)^{9,30-32}:

- **Enfermedad celíaca clásica:** Con síntomas graves de malabsorción, pudiendo cursar con síntomas digestivos (diarrea crónica, pérdida de peso, distensión abdominal) y/o extradigestivos. Presenta asimismo anticuerpos séricos positivos y en la biopsia intestinal, atrofia grave de las vellosidades. Es más frecuente en niños, siendo este patrón de presentación actualmente excepcional en la edad adulta.

- **Enfermedad pauci o monosintomática:** Con síntomas intestinales y/o extraintestinales, esta es en la actualidad la forma más frecuente de ECe, tanto en niños como en adultos. La positividad de los anticuerpos séricos es variable (15-100%, dependiendo de la gravedad histológica) así como las lesiones histológicas (desde Marsh 1 a 4).

- **Enfermedad celíaca silente:** suele ser diagnosticada en pacientes que pertenecen a grupos de riesgo y que presentan anticuerpos positivos tras cribado. Se caracteriza por la ausencia de síntomas con presencia de alteraciones histológicas, de gravedad variable.

- **Enfermedad celíaca latente:** es la forma de ECe presente en sujetos que toman gluten en la dieta, con mucosa duodenoyeyunal normal, independientemente de la presencia o no de anticuerpos positivos, pero que han presentado o presentarán características propias de ECe.

- **Enfermedad celíaca potencial:** Es aquella que presentan los sujetos con mucosa duodenoyeyunal normal, pero con riesgo de desarrollar la enfermedad puesto que presentan estudio genético positivo (HLA DQ2/DQ8) o estudio serológico positivo.

- **Enfermedad celíaca refractaria:** Se define ECe refractaria como aquella en la que los síntomas no revierten tras la suspensión del gluten de la dieta. En condiciones ideales, ECe refractaria sería aquella en la que aparecen síntomas con recaída histológica tras haber documentado normalización histológica previa al suspender el gluten de la dieta. La ECe refractaria afecta al 5% de los pacientes con ECe. Se definen dos tipos de ECe refractaria: tipo I, con linfocitos intraepiteliales normales, mejor pronóstico y rara progresión a linfoma; y tipo II, con expresión de linfocitos intraepiteliales aberrantes clonales, elevado riesgo de linfoma (hasta un 80%) y pronóstico malo a 5 años, con mortalidad a los 5 años del 64%⁹. En caso de sospecha de ECe refractaria, el primer paso es confirmar el diagnóstico de ECe, mediante la revisión de las pruebas realizadas anteriormente, incluida la histología. Además, es necesario excluir la ingesta inadvertida de gluten en la dieta. Algunos pacientes con ECe refractaria presentan serología negativa (AATGt y EMA), lo que muestra que el presentar una serología negativa no excluye la presencia de una ECe^{9,33}.

Así, se puede hablar del “iceberg celíaco” (figura 4), en el que la porción visible del iceberg muestra a los pacientes con síntomas típicos como diarrea y pérdida de peso; el estrato inmediatamente inferior muestra aquellos pacientes con presentaciones atípicas que pueden mostrar síntomas gastrointestinales inespecíficos (como dispepsia o meteorismo) o condiciones clínicas (anemia ferropénica, osteoporosis, alteración de las pruebas de función hepática,...) o enfermedades (diabetes mellitus tipo 1, enfermedades tiroideas autoinmunes, familiares de primer grado de pacientes con ECe,...) asociadas a la enfermedad celíaca y suelen ser detectados mediante pruebas específicas de cribado. Las capas más profundas del iceberg muestran el “estado precelíaco”, es decir, aquellos pacientes con ECe latente o potencial³².

La ECe aumenta el riesgo de padecer determinadas neoplasias, sobre todo el linfoma intestinal de células T y algunos tipos de neoplasias digestivas. El no cumplimiento de la dieta sin gluten es un factor de riesgo para el desarrollo de malignidad⁶.

Formas clínicas	Síntomas	Test serológicos	Pruebas genéticas	Biopsia intestinal
Clásica	Síntomas graves de malabsorción intestinal/extraintestinal Excepcional en adultos.	Positivos (*)	Positivas	Positiva. Atrofia vellositaria
Pauci-mono sintomática o Atípica	Intestinal/Extraintestinal La > frecuente (adultos/niños)	Positivos (*) del 15-100%	Positivas	Positiva y variable
Silente	Asintomática. Grupos de riesgo o sospecha clínica.	Positivos	Positivas	Positiva y variable
Latente	Asintomática	Positivos (*)	Positivas	Normal
Potencial	Asintomática	Negativos (**)	Positivas	Normal
(*) Tests serológicos positivos, pero a veces negativos. (**) Tests serológicos negativos, pero a veces positivos.				

Tabla 2. Formas clínicas de la enfermedad celíaca (modificado de Grupo De Trabajo sobre diagnóstico precoz en Enfermedad Celíaca. Diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca; Ministerio de Sanidad y Consumo, 2008).

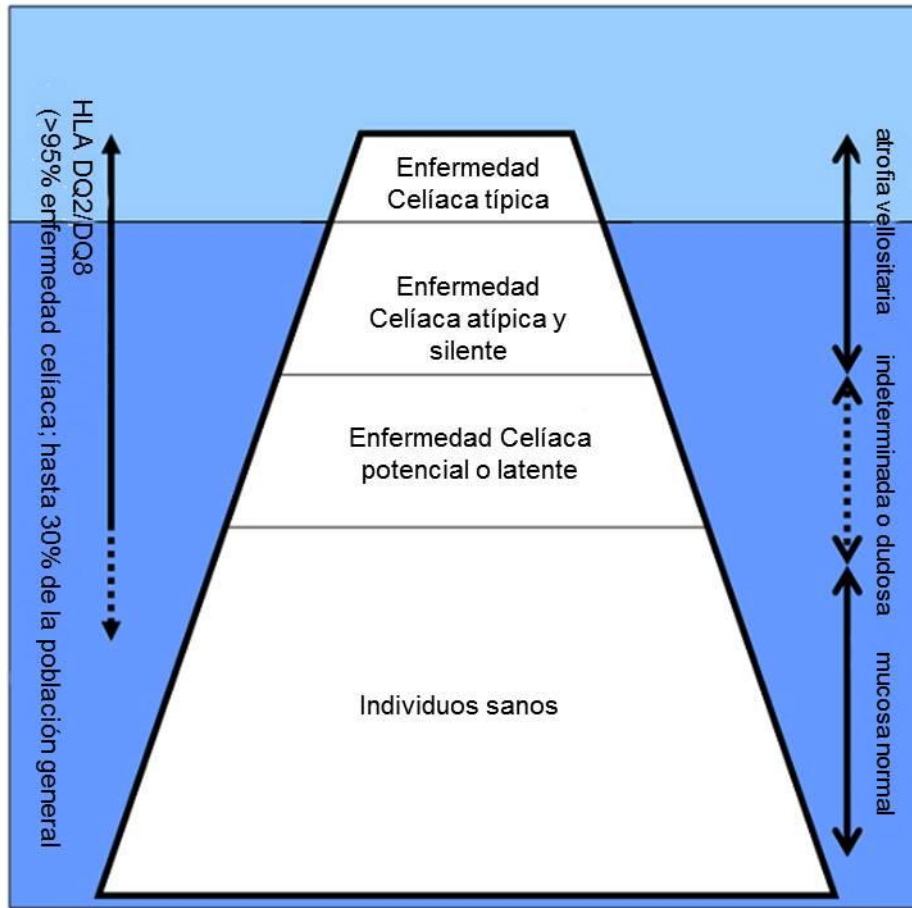


Figura 4. Iceberg de la enfermedad celíaca (modificado de Evans, K. E. & Sanders, D. S. *Celiac disease. Gastroenterol Clin North Am* 201:4; 639–50).

1.4 RELACIÓN CON OTRAS ENFERMEDADES

Existen determinados grupos de riesgo, además de la historia familiar positiva para ECe, en los que la prevalencia de ECe está aumentada respecto a la población general (tabla 3). De hecho, el documento sobre “Diagnóstico precoz de la Enfermedad Celíaca” realizado por el Ministerio de Sanidad y Consumo en el año 2008, aconseja su despistaje³⁰.

Enfermedades autoinmunes y otras inmunopatías	Trastornos neurológicos y psiquiátricos	Otras asociaciones
Dermatitis herpetiforme Diabetes mellitus tipo I (5-10%) Tiroiditis autoinmune (5%) Déficit selectivo de IgA (4%) EII Síndrome de Sjögren. Lupus eritematoso sistémico Enfermedad de Addison Nefropatía por IgA Hepatitis crónica autoinmune Cirrosis biliar primaria Artritis reumatoide Artritis crónica juvenil Psoriasis, vitíligo y alopecia areata Miocarditis autoinmune Púrpura trombocitopénica crónica Sarcoidosis	Encefalopatía progresiva Síndromes cerebelosos Demencia con atrofia cerebral Leucoencefalopatía Epilepsia con o sin calcificaciones cerebrales Esquizofrenia Miastenia gravis Depresión o trastorno bipolar Polineuropatía	Síndrome de Down (12%) Síndrome de Williams Síndrome de Turner Fibrosis quística Enfermedad de Hartnup Cistinuria Colitis microscópica Cardiomiopatía dilatada idiopática Miocarditis autoinmune Fibromialgia Síndrome de fatiga crónica Linfoma intestinal Estomatitis aftosa Defectos en el esmalte dental Enfermedad ósea metabólica (raquitismo u osteomalacia) Densidad mineral ósea reducida Estreñimiento crónico persistente o de causa no aclarada Amenorrea no explicada Infertilidad o subfertilidad no explicable por otra causa (incluye abortos involuntarios y recurrentes)
IgA: Inmunoglobulina A; EII: Enfermedad inflamatoria intestinal; LES: lupus eritematoso sistémico.		

Tabla 3. Enfermedades asociadas a la enfermedad celíaca.

Entre las enfermedades autoinmunes asociadas con más frecuencia a la ECe se encuentran la diabetes mellitus tipo I (con una prevalencia de hasta el 10%), enfermedades tiroideas, miocarditis autoinmune y enfermedad de Addison, y con menos frecuencia, con enfermedades del tejido conectivo, EII³⁴⁻³⁷ y cirrosis biliar primaria⁸.

En los familiares de primer grado de pacientes celíacos también se debe realizar cribado de ECe. Se ha descrito un aumento del riesgo en familiares de 2º grado, por lo que se debe realizar cribado de ECe en este grupo poblacional ante la presencia de cualquiera de los síntomas o condiciones clínicas enunciadas³⁸.

1.5 DIAGNÓSTICO

La evaluación inicial de un paciente con sospecha de ECe se basa en una combinación de anticuerpos positivos, resultados histológicos positivos en una biopsia intestinal, presencia de estudio genético positivo (HLA DQ2 y/o DQ8), historia familiar de ECe, clínica compatible y respuesta a la dieta sin gluten. Por tanto, para el diagnóstico de la ECe se requiere un cierto grado de sospecha clínica, pudiendo resultar relativamente sencillo en pacientes con síntomas típicos, serología positiva y clara atrofia vellositaria. Sin embargo, en otras ocasiones, llegar al diagnóstico puede resultar más complejo. Está bien establecido que en entornos poblacionales en los que la prevalencia de ECe es elevada (por ejemplo, en España, en la que la prevalencia de ECe oscila entre 1:370-1:389 en la población adulta^{3,4,8}), y en el caso de pacientes con síndrome de intestino irritable tipo diarrea según los criterios de Roma III, se recomienda realizar cribado de ECe con la determinación de AATGt y niveles de IgA en pacientes que consultan por diarrea crónica o síntomas sugestivos de SII puesto

que la prevalencia de la ECe en este grupo poblacional puede llegar a ser de hasta el 4,1%, demostrándose como una medida coste-efectiva³⁹⁻⁴².

1.5.1 Serología

Existen varios anticuerpos en suero cuya determinación se ha empleado para la evaluación inicial de pacientes con sospecha de ECe, monitorizar la adherencia y la respuesta a la dieta sin gluten y para el cribado poblacional (tabla 4). Los más empleados son los AATGt tipo IgA, con una sensibilidad que puede llegar al 98% y una especificidad de hasta el 97%, por lo que hoy en día son los anticuerpos de elección para el cribado de ECe^{9,32}. Puede haber falsos positivos de AATGt en pacientes con EII, enfermedades autoinmunes y hepatopatía crónica^{14,32,43}. Además del déficit de IgA, pueden aumentar los falsos negativos de AATGt los tratamientos inmunosupresores y la dieta sin gluten. Se recomienda la determinación simultánea de IgA, dada la elevada asociación de la ECe con el déficit de IgA; si existiera un déficit de IgA, se podrían determinar AATGt tipo IgG^{14,44-46}.

Los anticuerpos antiendomiso (EMA), a pesar de presentar una sensibilidad y especificidad cercana al 95% en pacientes con atrofia vellositaria, son laboriosos de realizar y de interpretación subjetiva, y su disponibilidad es limitada, al emplear como sustrato esófago de mono o cordón umbilical humano. Los anticuerpos antigliadina (AGA) presentan baja sensibilidad y especificidad, con una tasa importante de falsos positivos, aunque parece que la determinación de AGA anti péptido deaminado de gliadina tipo IgA presentan mayor sensibilidad (84,3%) y especificidad (98,9%)^{3,9,30,39}.

Test serológico	Tipo	Sensibilidad IC 95% (%)	Especificidad IC 95% (%)	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo	Características
AGA	IgG	57 - 78	71 - 87	0,2 - 0,9	0,4 - 0,9	Niños
	IgA	55 - 100	71 - 100	0,3 - 1,0	0,7 - 1,0	
EMA	IgA	86 - 100	98 - 100	0,98 - 1,0	0,8 - 0,95	Variable según edad. Laborioso y subjetivo
AATGt	IgA	77 - 100	91 - 100	> 0,9	> 0,95	Los más útiles. También existen tipo IgG

Tabla 4. Anticuerpos empleados para el diagnóstico de la enfermedad celíaca (modificado de Gujral, N., Freeman, H. J. y Thomson, A. B. R. Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. World J Gastroenterol 2012; 18; 6036–59).

La elevada sensibilidad y especificidad de los AATGt para el diagnóstico de atrofia histológica ha cuestionado el papel de la biopsia como patrón oro en la ECe pediátrica (no así en la edad adulta). Los criterios de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN) del año 2011 permiten, de hecho, establecer un diagnóstico de ECe con AATGt a títulos altos (>10 veces el límite superior normalidad), siempre que sea confirmados por la presencia de EMA (en una muestra de sangre recogida en un momento diferente), si el estudio genético es positivo y la clínica es compatible^{3,14,47}. Estos criterios son difícilmente aplicables a la ECe del adulto por diversas razones: 1) los valores obtenidos en el estudio serológico no suelen ser tan elevados, 2) son más frecuentes las formas histológicamente leves con serología negativa, 3) la ECe refractaria se diagnostica exclusivamente en la edad adulta y es esencial disponer de biopsia basal si no hay respuesta adecuada a la dieta⁴⁸.

1.5.2 Estudio genético

Como se ha descrito previamente (apartado 1.2.2), existe una fuerte asociación entre la ECe y la presencia de los haplotipos HLA DQ2 y DQ8. Esto permite el estudio de los alelos del HLA de clase II DQA1*, DQB1* y DRB1*, y así determinar la presencia de los haplotipos DR3-DQ2, DR7-DQ2, DR5-DQ7 y DR4-DQ8 asociados a enfermedad celiaca. De esta forma, se puede estudiar la presencia de los siguientes haplotipos: DR3-DQ2 (DRB1*0301, DQA1*0501, DQB1*0201), DR5-DQ7 (DRB1*11/12, DQA1*0505, DQB1*0301), DR7-DQ2 (DRB1*07, DQA1*0201, DQB1*0202) y DR4-DQ8 (DRB1*04, DQA1*0301, DQB1*0302).

Aproximadamente el 90-95% de los pacientes con ECe presentan el alelo DQ2 (correspondiente a los posibles haplotipos DR3-DQ2 /- y DR7-DQ2/DR5-DQ7), y los pacientes que son DQ2 negativos suelen ser positivos para HLA DQ8 (correspondiente al haplotipo DR4-DQ8/-), lo que constituye aproximadamente el 5-8% de los pacientes con ECe. Sin embargo, la presencia de estos haplotipos, o de estos haplotipos y estudio serológico positivo, no es suficiente para diagnosticar una ECe, siendo necesario el estudio histológico⁹.

La determinación de la presencia del HLA es útil para excluir ECe. Varios estudios sugieren que la negatividad de HLA DQ2 y DQ8 excluye virtualmente la presencia de ECe (valor predictivo negativo >99%)^{9,21,32,49,50} aunque existe, un pequeño subgrupo de pacientes celíacos que son HLA DQ2 y DQ8 negativos, con una prevalencia que oscila entre 0,16-0,9%^{11,16}.

1.5.3 Endoscopia digestiva alta

El papel fundamental de la endoscopia digestiva alta es la toma de biopsias para el diagnóstico histológico. Los marcadores endoscópicos muestran un valor predictivo positivo elevado para el diagnóstico de ECe^{2,51}. Sin embargo,

recientemente se han descrito algunos casos de enfermedad de Crohn duodenal que imita los aspectos endoscópicos de la ECe⁵², aspecto que hay que tener en cuenta, puesto que los datos al respecto son muy escasos.

1.5.4 Histología

El estudio histológico del intestino delgado proximal sigue constituyendo la base del diagnóstico definitivo de la ECe (especialmente en el adulto) y establece la gravedad de la lesión. Dado que las lesiones histológicas pueden ser parcheadas, se recomienda tomar de 4 a 6 muestras de duodeno (1 o 2 de bulbo y el resto en segunda porción duodenal, generalmente distal a la papila)⁵³.

Las lesiones histológicas típicas de la ECe se clasifican según la clasificación de Marsh-Oberhuber (tabla 5)⁵⁴. Esta clasificación permite el diagnóstico histológico de ECe en condiciones clínicas óptimas. Sin embargo, existen falsos positivos y negativos debidos a que el daño mucoso es parcheado, presencia de lesiones histológicas de bajo grado, presencia de atrofia secundaria a otras causas, limitaciones técnicas o variabilidad interobservador, entre otras causas⁹.

Se han descrito otras clasificaciones más sencillas y con mayor reproducibilidad, como la clasificación de Corazza-Villanacci o de Ensari. En ellas, se ha eliminado el tipo 2 o hiperplasia de criptas, ya que esta fase se detecta fugazmente durante la progresión a atrofia y la de tipo 4 (ECe refractaria). La clasificación de Corazza-Villanacci establece 3 niveles de gravedad: tipo A, con estructura vellositaria conservada con aumento de linfocitos intraepiteliales (enteropatía linfocítica, linfocitosis intraepitelial, duodenosis linfocítica o enteritis linfocítica), considerando el límite de normalidad de linfocitos de 25 por 100 células epiteliales; tipo B1: acortamiento de las vellosidades (atrofia parcial y subtotal) y tipo B2: atrofia total^{2,3,14}.

Tipo	Nombre	Linfocitos intraepiteliales (n/100 celulas epiteliales)	Vellosidades	Criptas
0	Preinfiltrativa	<25	Normales	Normales
1	Infiltrativa	>25	Normales	Normales
2	Infiltrativa- hiperplásica	>25	Normales	Hiperplasia
3a	Destrucción- atrófica	>25	Atrofia leve	
3b		>25	Atrofia moderada	
3c		>25	Atrofia completa	
4	Atrófica- hipoplásica	>25		Hipoplasia

Tabla 5. Clasificación de Marsh-Oberhuber de la enfermedad celíaca. (extraído de Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. Eur J Gastroenterol Hepatol 1999; 11:1185-1194).

Los hallazgos histológicos de la ECe no son exclusivos de la misma, sobre todo en el caso de la lesión histológica tipo Marsh 1, en la que hasta el 80% de los pacientes presentan negatividad de los anticuerpos para ECe. Entre las causas de linfocitosis intraepitelial con vellosidades normales en el intestino delgado proximal se encuentran, además de la enteropatía secundaria al gluten (que es la causa más frecuente), las siguientes: hipersensibilidad alimentaria no asociada al gluten (otros cereales, leche de vaca, productos de soja, pescado, arroz, pollo), infecciones (enteritis virales, *Giardia*, *Cryptosporidia*, *Helicobacter pylori* –HP-), sobrecrecimiento bacteriano, fármacos (antiinflamatorios no

esteroides –AINEs-), disregulación inmunológica (tiroiditis de Hashimoto, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, enteropatía autoinmune), EII, deficiencias inmunológicas y colitis microscópica^{3,55}. Además, existen otras causas de atrofia vellositaria que se deben valorar, por ejemplo, las relacionadas con algunos fármacos, entre los que destaca el olmesartán, que puede originar una atrofia vellositaria histológicamente semejante a la ECe pero con serología negativa, lo que podría explicar algunos casos de “sprue no clasificado”^{56–59}. Por tanto, el diagnóstico de ECe únicamente por los datos histológicos o la mejoría clínica tras la retirada del gluten de la dieta, sin otros criterios diagnósticos, puede no ser completamente fiable puesto que existen otras causas de atrofia vellositaria. La respuesta clínica a la dieta sin gluten y su exacerbación tras la reintroducción del gluten tienen baja sensibilidad (59%) con una especificidad del 92%, con un coeficiente de probabilidad positivo del 7,37 y negativo del 0,44⁹.

En los últimos años se ha considerado la llamada **“regla 4 de 5”** para el diagnóstico de ECe, que implica el cumplimiento de 4 de los 5 criterios diagnósticos siguientes (o **“regla de 3 de 4”**, si no se dispone del estudio genético)⁶⁰:

- Síntomas típicos de ECe
- Anticuerpo séricos de celiaquía de clase IgA a títulos altos (10 x el valor superior de la normalidad) o de clase IgG si existe déficit de IgA.
- Haplotipos HLA DQ2 o DQ8 positivos (también con sólo la mitad del heterodímero –HLA-DQB1*02 positivo-).
- Enteropatía tipo celíaco en la biopsia de intestino delgado, incluyendo lesiones Marsh 1 a 3 asociadas a depósitos subepiteliales de IgA.

- Respuesta serológica y clínica a la dieta sin gluten (respuesta clínica e histológica en pacientes con serología negativa).

1.5.5 Otros medios diagnósticos

La cápsula endoscópica puede ayudar al diagnóstico inicial de la ECe (sospecha de ECe y rechazo/contraindicación para la realización de la endoscopia digestiva alta o diagnóstico dudoso: serología positiva e histología negativa o ambigua) y ser útil en el seguimiento (síntomas de alarma tras dieta sin gluten o la presencia de una imagen anormal sin estenosis). Presenta el inconveniente de no poder realizar toma de biopsias para confirmar el diagnóstico.

En la ECe refractaria o ante la sospecha de complicaciones tales como el linfoma, es de utilidad la realización de pruebas de imagen como la tomografía axial computerizada (TAC) o una tomografía por emisión de positrones (PET-TAC)¹⁴.

1.5.6 Cribado poblacional de la enfermedad celíaca.

Aún no se ha establecido el beneficio del cribado poblacional de ECe asintomática, puesto que aunque pudiera ser beneficioso al permitir el diagnóstico y tratamiento de déficits nutricionales y reducir el riesgo de malignidad, la instauración de una dieta sin gluten en pacientes con ECe asintomáticos repercute significativamente en su calidad de vida, con baja motivación para el cumplimiento de la dieta. Además, el hecho de que la ECe pueda manifestarse a cualquier edad obligaría a repetir el cribado serológico de forma periódica. Sin embargo, los programas de cribado poblacional han permitido detectar la enfermedad en pacientes paucisintomáticos o con síntomas

que en principio no se asociaban a la ECe, así como ajustar la prevalencia real de enfermedad celíaca.

En la actualidad, no se recomienda la determinación de AATGt de forma generalizada a población presuntamente sana, ni siquiera en poblaciones con alta prevalencia de ECe. En cambio, sí se recomienda su determinación en pacientes con síntomas o grupos de riesgo (por ejemplo, anemia microcítica o déficits nutricionales no explicados por otras causas, elevación de enzimas hepáticas sin otra causa que lo justifique, diarrea crónica o malabsorción, infertilidad, migraña recurrente o cuando existen enfermedades asociadas a la ECe), puesto que diversos estudios han demostrado que la búsqueda intencionada en pacientes seleccionados incrementa significativamente el número de casos diagnosticados de ECe^{14,49}. Para ello la determinación de serología debe ser la primera aproximación diagnóstica, habiendo demostrado ser coste-eficaz. En la tabla 6 se muestran los grupos de pacientes a los que se les debe realizar cribado de ECe³⁸.

<p>1. NIÑOS Y ADULTOS QUE PRESENTEN CUALQUIERA DE LOS SIGUIENTES SIGNOS O SÍNTOMAS:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diarrea crónica o intermitente - Retraso de crecimiento o de desarrollo (en niños) - Síntomas gastrointestinales persistentes o de causa no aclarada incluyendo náuseas o vómitos y dispepsia - Astenia prolongada (“tired all the time”) - Dolor abdominal cólico y/o hinchazón (distensión) de carácter recidivante - Pérdida de peso súbita o inesperada - Anemia por deficiencia de hierro u otros estados de anemia “inespecífica” 	<p>2. NIÑOS O ADULTOS CON CUALQUIERA DE LAS SIGUIENTES CONDICIONES CLÍNICAS:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad tiroidea autoinmune - Dermatitis herpetiforme - Síndrome de intestino irritable - Diabetes mellitus tipo 1 - Familiares de primer grado (padres, hermanos o hijos). <p>NOTA: Los familiares de 2º grado también presentan más riesgo y deben ser firmemente considerados ante la presencia de cualquiera de los síntomas o condiciones clínicas enunciadas.</p>	<p>3. NIÑOS O ADULTOS CON CUALQUIERA DE LOS SIGUIENTES:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad de Addison - Estomatitis aftosa (aftas orales) - Miocarditis autoinmune - Púrpura trombocitopénica crónica - Defectos en el esmalte dental - Depresión o trastorno bipolar - Síndrome de Down - Síndrome de Turner - Síndrome de Williams - Epilepsia con o sin calcificaciones cerebrales - Fracturas ante traumatismos mínimos - Enfermedad ósea metabólica (raquitismo u osteomalacia) - Densidad mineral ósea reducida - Linfoma - EII - Otras enfermedad autoinmunes asociadas a la ECe
--	--	---

Tabla 6. Pacientes en los que se recomienda investigar una posible enfermedad celíaca (modificado de: NICE clinical guideline: Coeliac disease: recognition and assessment of coeliac disease, 2009)

1.6 TRATAMIENTO

La base del tratamiento de la ECe es la dieta sin gluten de por vida. La dieta sin gluten permite la normalización de los síntomas a partir de las dos semanas, la normalización serológica entre los 6 y 12 meses y la recuperación

de las vellosidades intestinales en torno a los 2 años. La dieta sin gluten debe ser completa, aportando todos los nutrientes necesarios para el sujeto³.

La eficacia de la dieta sin gluten depende tanto de la motivación como del conocimiento del paciente. Se debe educar a los pacientes para que puedan llevar una dieta sin gluten, y en este punto juegan un papel muy importante las Asociaciones de Pacientes³.

La retirada completa del gluten de la dieta es extremadamente difícil, debido a la contaminación alimentaria por gluten no detectado. Por este motivo, tanto la Food and Drug Administration de los Estados Unidos como las distintas agencias y órganos de gobierno en Europa permiten hasta 20 ppm de gluten en los alimentos etiquetados como “sin gluten”⁹. Está demostrado que la ingestión incluso de muy pequeñas cantidades de forma continuada puede producir daño vellositario incluso en ausencia de síntomas. Se ha descrito que la ingesta de quinoa puede ser segura en pacientes con ECe⁶¹.

Para el seguimiento de los pacientes se emplea la determinación de AATGt en sangre, aunque en ocasiones presenta baja sensibilidad. Se está desarrollando un método de detección inmune en heces de un epítipo del péptido 33-mer gladina que podría ser prometedor para el seguimiento de pacientes con ECe⁶.

Actualmente se están intentando desarrollar tratamientos no dietéticos para la ECe, entre los que destaca el tratamiento con acetato de larazotido, un péptido oral inhibidor de la permeabilidad intercelular que se encuentra en estudio⁶.

2. ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

La Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) representa un grupo de entidades clínicas caracterizadas por ser procesos inflamatorios crónicos, de evolución en brotes y de causa desconocida y con afectación principal del tubo digestivo. Dentro de la EII se incluyen la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU), con características clínicas y patológicas que en ocasiones se solapan y en otras las diferencian, existiendo una tercera entidad, denominada colitis indeterminada o inclasificable (CI) en la que no es posible realizar el diagnóstico de una u otra^{44,62}. La CU afecta solo al colon, iniciándose siempre en el recto y desde ahí con extensión proximal y continua, involucrando principalmente a la mucosa. La EC produce afectación transmural y discontinua en cualquier tramo del tubo digestivo desde la cavidad oral hasta el ano^{44,62}. La CI supone el 10% de los casos de EII.

2.1 EPIDEMIOLOGÍA

La EII es una enfermedad de distribución mundial, aunque con variaciones geográficas probablemente secundarias a factores ambientales y genéticos. De forma tradicional se ha venido considerando una enfermedad de las sociedades desarrolladas; de hecho, la EII es más frecuente en el hemisferio norte que en el sur, con tasas de incidencia mayores en el norte de Europa y en Estados Unidos que en Asia, África y América del Sur, denominándose a este hecho “gradiente norte-sur”⁶²⁻⁶⁴. Sin embargo, en los últimos años, su incidencia y prevalencia está aumentado, sobre todo para la EC pero también para la CU, y no sólo en los países occidentales sino también en los países en vías de desarrollo, tal y como se refleja en la tabla 7⁶⁴. En España, la incidencia de la CU se sitúa en 3,8 casos/100.000 habitantes y en 1,9 casos/100.000 habitantes para la EC y al menos 300 de cada 100.000 personas padecen una de estas

enfermedades, con un aumento de la incidencia de EII a lo largo del tiempo sobre todo en el caso de la EC^{44,65}.

Regiones	Incidencia		Prevalencia		Periodo estudiado (rango)
	CU	EC	CU	EC	
Europa	0,6-24,3	0.3–12.7	4,9–505	0,6–322	1930–2008
Asia y Oriente Medio	0,1–6,3	0,04–5,0	4,9–168,3	0,88–67,9	1950–2008
América del Norte	0–19,2	0–20,2	37,5–248,6	16,7–318,,5	1930–2004
Incidencia expresada en casos/100.000 habitantes-año					
Prevalencia expresada en casos/100.000 habitantes.					

Tabla 7. Incidencia y prevalencia de la colitis ulcerosa y de la enfermedad de Crohn en distintas regiones del mundo según los periodos estudiados (extraído de M'Koma AE. Inflammatory bowel disease: an expanding global health problem. Clin Med Insights Gastroenterol 2013;6:33-47).

Es una enfermedad que afecta a personas jóvenes, sobre todo entre los 15 y 35 años de edad, siendo baja la incidencia en niños menores de 10 años, aunque también existe un segundo pico de incidencia entre los 50 y 80 años de edad⁶³. Cabe destacar que el 25-30% de los pacientes con EC y el 20% de los pacientes con CU debutan a una edad inferior a los 20 años de edad⁶⁴.

La EC predomina en mujeres, mientras la CU parece afectar más a varones, aunque con una ratio varón/mujer cercana a 1. Además, es más frecuente en la raza caucásica y en los judíos^{44,63,66}.

La prevalencia de la EC parece ser mayor en áreas urbanas que rurales y en personas con un nivel socioeconómico alto.

2.2 ETIOPATOGENIA

La EII es una enfermedad de etiología compleja, en la que intervienen factores ambientales y genéticos.

2.2.1 Factores genéticos

Los factores genéticos parecen ser determinantes para la aparición de la EII y entre ellos parece jugar un papel importante la herencia. Existen múltiples estudios epidemiológicos que muestran un aumento de la prevalencia de EII en familiares de pacientes con EC y CU, siendo el riesgo de desarrollar EII de un 5,6% para la EC y de un 1,6% para la CU en caso de tener antecedentes familiares de primer grado con esta enfermedad⁶⁷⁻⁶⁹. El riesgo de padecer EII en gemelos monocigóticos está entre el 20%-60%, mientras que para gemelos dicigóticos en el mismo entorno está en menos del 10%⁶⁹⁻⁷¹.

Determinados grupos étnicos parecen presentar un aumento de riesgo de padecer EII; así, la población judía presentan un riesgo de padecer EC y CU de 5 - 8 veces superior al que presentan los no judíos^{67,72}.

Existen múltiples genes descritos relacionados con la EII, con una herencia poligénica. Entre ellos, destaca el gen NOD2/CARD15, que condiciona la susceptibilidad individual de padecer la enfermedad y que codifica una proteína implicada en la respuesta inmunológica innata a algunas bacterias⁷³. De

entre las 30 mutaciones alélicas descritas de este gen, 3 de ellas se encuentran en la mayoría de los pacientes con EC (81% aproximadamente) ⁷⁴.

2.2.2 Factores ambientales

Sólo el 10% de los pacientes con EII presentan antecedentes familiares de esta enfermedad, por lo que en el desarrollo de esta enfermedad intervienen otros factores ⁷⁵. Existe evidencia de la existencia de una relación completa entre la susceptibilidad genética y el entorno, y que de que, como ya se ha descrito, la herencia es probablemente poligénica en la mayoría de los pacientes con EII.

Existe amplia evidencia de la asociación de la EII con el desarrollo socioeconómico de las regiones, de tal modo que la EII es más frecuente en aquellas zonas más industrializadas y urbanizadas en comparación con las rurales^{76,77}. Esta industrialización y urbanización de las sociedades viene asociada a cambios sanitarios, laborales, dietéticos y de estilos de vida, además de la exposición a tóxicos y a medicamentos y cambios en la microbiota. Todos estos factores ambientales se han implicado como factores de riesgo potenciales para la EII⁷⁸.

La evidencia muestra un papel cada vez mayor de la microbiota en el desarrollo de la EII. La llamada “hipótesis de la higiene” sugiere que las personas menos expuestas a infecciones o a agentes patógenos en la infancia presentan una microbiota que promueve el desarrollo de los linfocitos T reguladores o bien no desarrollan un suficiente repertorio inmune^{44,62}.

Entre los factores ambientales, llama la atención el efecto del tabaco: aumenta la incidencia y empeora la evolución en los pacientes con EC mientras que en la CU tiene el efecto contrario⁷⁹.

2.3 CLÍNICA

La EII es una enfermedad crónica de curso intermitente, con periodos de brote en los que la sintomatología depende de su gravedad, y periodos de remisión en los que el paciente está asintomático.

2.3.1 **Colitis ulcerosa**

La CU cursa en forma de brotes caracterizados por la aparición de diarrea, rectorragia y/o dolor abdominal en ocasiones, y dependiendo de la gravedad y la extensión del brote, de síntomas sistémicos. Además, pueden aparecer manifestaciones extraintestinales relacionadas o no con la actividad de la enfermedad. La diarrea suele ser de aparición diurna y nocturna, de pequeño volumen, y puede ir acompañada de tenesmo rectal, urgencia defecatoria y de esputos rectales. La CU se inicia en el recto y a partir de ahí puede afectar de forma ascendente y continua a un segmento variable del colon⁴⁴.

La CU se puede clasificar según su localización en^{44,63}:

- **Proctitis ulcerosa:** afectación exclusiva del recto. Presente en el 25-30% de los pacientes con CU.
- **Proctosigmoiditis:** afectación de recto y sigma. Aproximadamente el 30-50% de los pacientes con CU presentan afectación de recto y sigma al diagnóstico (proctitis y proctosigmoiditis).
- **Colitis izquierda:** afectación de recto, sigma y colon descendente hasta ángulo esplénico. Algunos autores incluyen la proctosigmoiditis en el grupo de colitis izquierda. Supone el 20-30% de los pacientes al diagnóstico.

- **Colitis extensa:** afectación de colon desde recto hasta el ángulo hepático, incluyendo el colon transversal.
- **Pancolitis:** afectación de todo el colon, supone el 10-15% del total de CU. Algunos autores incluyen en el mismo grupo las colitis extensas y pancolitis, constituyendo el 20-30% de los pacientes al diagnóstico presentan colitis izquierda y el 20-30% restante presentan colitis extensa o pancolitis.

La gravedad del brote permite su clasificación en leve, moderado o grave. Existen varios índices que permiten una evaluación más exacta de la actividad del brote. Entre ellos, el más empleado en la práctica clínica habitual es el índice de Truelove-Witts, que combina parámetros clínicos y analíticos. Además, existen otros índices que combinan parámetros clínicos y endoscópicos, como el Índice de Mayo⁴⁴.

La extensión y la gravedad de las lesiones tienen importancia pronóstica y terapéutica, y permite clasificar la CU según la clasificación de Montreal⁸⁰, que se muestra en la tabla 8.

EXTENSIÓN	
Proctitis	E1
Colitis izquierda distal al ángulo esplénico	E2
Colitis extensa proximal al ángulo esplénico	E3
GRAVEDAD	
Colitis en remisión	S0
Colitis leve	S1
Colitis moderada	S2
Colitis grave	S3

Tabla 8. Clasificación de Montreal para la colitis ulcerosa.

La CU puede presentar complicaciones locales como el megacolon tóxico, perforación, y hemorragia masiva en el contexto de un brote grave, estenosis y aumento del riesgo de desarrollar cáncer colorrectal.

2.3.2 Enfermedad de Crohn

La EC es una enfermedad crónica, de curso en brotes, con afectación transmural y que puede afectar a cualquier tramo del tubo digestivo, desde la boca hasta el ano, de forma discontinua o segmentaria, y produciendo inflamación, fibrosis y fístulas. La clínica por tanto vendrá determinada por la localización de la enfermedad.

La localización más frecuente de la EC es el íleon terminal. Más de 2/3 de los pacientes presentan afectación ileal e ileocólica. La afectación esofágica, gástrica o duodenal aparece en el 1-4% de los pacientes, en la mayoría de los casos asociada a otra localización de la EC^{44,81-83}.

Los síntomas más frecuentes son la diarrea crónica y el dolor abdominal, que suelen ir acompañados de pérdida de peso. Los pacientes suelen presentar diarrea crónica de características variables, tanto por la localización de la enfermedad o por la concurrencia de otros procesos (malabsorción, sobrecrecimiento bacteriano, trastornos motores, inflamación). El dolor también se puede presentar de formas muy diferentes dependiendo de la zona afectada y el comportamiento de la enfermedad. Puesto que el íleon terminal es el tramo que se afecta con más frecuencia en la EC, la localización más frecuente del dolor en la EC es en fosa ilíaca derecha. También puede aparecer fiebre o febrícula y pérdida de peso^{44,62,81}.

Aparece enfermedad perianal en el 21-23% de los pacientes, con una frecuencia acumulada del 12% en el primer año, 21% a los 10 años y 26% a los 20 años. La enfermedad perianal puede aparecer en forma de erosiones, fisuras, fístulas, abscesos, estenosis anal y repliegues cutáneos. El 34% de los pacientes presentan fístulas recurrentes. Lo más frecuente es que la enfermedad perianal aparezca en pacientes con EC colónica que afecta al recto, seguido en frecuencia por aparecer en EC colónica sin afectación rectal y después, en la EC colónica, siendo poco frecuente la aparición de enfermedad perianal en pacientes con EC ileal aislada⁴⁴. La enfermedad perianal con frecuencia precede o aparece de forma simultánea a los síntomas intestinales, pero también puede ser la lesión inicial, sin otra aparente localización de la EC, en el 2-5% de los pacientes^{84,85}. Aunque la enfermedad perianal es típica de la EC, también puede presentarse en la CU, de tal modo que puede haber enfermedad perianal compleja hasta en el 18% de los pacientes con CU⁸⁶.

La EC se puede clasificar en función de la edad de aparición, su localización y su comportamiento según la clasificación de Montreal que se muestra en la tabla 9⁸⁷.

Edad al diagnóstico (A)	A1- ≤16 años A2- 17-40 años A3- >40 años
Localización (L)	L1- Íleon terminal L2- Colon L3- Ileocólica L4- Tracto digestivo alto L1+L4 (tracto digestivo alto + íleon terminal) L2+L4 (tracto digestivo alto + colon) L3+L4 (tracto digestivo alto + ileocólica)
Patrón clínico (B)	B1- No estenosante, no fistulizante, o inflamatorio B2- Estenosante B3- Fistulizante (si no se explicita B3p, es que no se trata de fístulas perianales)
Subíndice “p”	Enfermedad perianal asociada

Tabla 9. Clasificación de Montreal para la enfermedad de Crohn.

2.3.3 Manifestaciones extraintestinales

Aproximadamente un 25-35% de los pacientes con EII presentan manifestaciones extraintestinales, llegando a aparecer hasta en el 40% de los pacientes con EC. Pueden presentar un curso dependiente de la enfermedad y aparecer acompañando a un brote de actividad de la EII, pudiendo ser tratadas con los mismos fármacos que la propia EII, o ser independientes de la enfermedad de base, precisando un tratamiento específico^{44,88}. Algunas son más frecuentes en un tipo de EII que en otro. Las principales manifestaciones extraintestinales se resumen en la tabla 10.

OSTEOARTICULARES	Artralgias, artritis periférica, espondilitis, sacroileítis, osteoporosis,...
CUTÁNEAS	Eritema nodoso Pioderma gangrenoso, pioestomatitis vegetante Estomatitis aftosa recidivante Síndrome de Sweet Vasculitis leucocitoclástica
OCULARES	Epiescleritis, escleritis, uveítis, conjuntivitis Cataratas subcapsulares
HEPATOBIILIARES Y PANCREÁTICAS	Esteatosis hepática Colelitiasis (litiasis de colesterol) Pericolangitis, colangitis esclerosante, colangiocarcinoma. Hepatitis autoinmune Pancreatitis crónica
RENALES	Uropatía obstructiva, litiasis (oxalato cálcico), amiloidosis
HEMATOLÓGICAS Y VASCULARES	Enfermedad tromboembólica Anemia hemolítica autoinmune Arteritis de grandes vasos
MISCELÁNEA	<u>Manifestaciones pulmonares</u> : bronquiectasias, trastornos de difusión, derrame pleural, vasculitis, alveolitis fibrosante <u>Manifestaciones cardíacas</u> : pericarditis, trastornos de conducción <u>Manifestaciones neurológicas</u> : polineuritis, mononeuritis, mielitis transversa <u>Manifestaciones tiroideas</u> : hipertiroidismo

Tabla 10. Principales manifestaciones extraintestinales en la EII.

2.4 DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico de la CU y EC es útil emplear los criterios diagnósticos Lennard-Jones, que incluyen criterios clínicos, analíticos y endoscópicos, que se resumen en las tablas 11 y 12⁸⁹.

Criterios clínicos	<ul style="list-style-type: none"> - Rectorragias - Diarrea crónica (aunque en un 10% de los casos puede haber estreñimiento) - Dolor abdominal - Manifestaciones extraintestinales
Criterios radiológicos	<ul style="list-style-type: none"> - Cambios mucosos: mucosa granular, úlceras espiculares o en botón de camisa, pseudopólipos. - Cambios del calibre: estrechamiento de la luz (aumento del espacio recto-sacro), acortamiento del colon, pérdida de haustración.
Criterios endoscópicos	<ul style="list-style-type: none"> - Mucosa eritematosa, granular, edematosa y/o friable - Exudado o ulceraciones - Hemorragia al roce o espontánea - Pseudopólipos y pólipos - Lesiones característicamente continuas y con afectación prácticamente constante del recto (pueden modificarse por el tratamiento recibido)
Criterios histológicos	<p><u>Criterios mayores:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Inflamación exclusiva de la mucosa - Úlceras superficiales - Distorsión de las criptas - Microabscesos - Depleción de células caliciformes <p><u>Criterios menores:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Infiltrado inflamatorio crónico difuso - Aumento de la vascularización mucosa - Metaplasia de las células de Paneth - Atrofia mucosa - Hiperplasia linfoide.

Tabla 11. Criterios de Lennard-Jones para el diagnóstico de la colitis ulcerosa.

	Clínica o endoscopia	Radiología	Biopsias	Muestra quirúrgica
Lesión digestiva alta	+	+	+	+
Lesión anal	+		+	+
Distribución segmentaria	+	+	+	+
Lesión transmural				
Fisura		+		+
Absceso	+	+		+
Fístula	+	+		+
Estenosis	+	+		+
Hallazgos histológicos				
Úlcera			+	+
Agregados linfoides			+	+
Granulomas			+	+
Se considera «Enfermedad de Crohn definida» cuando concurre la presencia de granulomas en el estudio histológico junto a otro criterio o, en ausencia de granulomas, existencia de 3 criterios. Se define la enfermedad como «probable» con dos criterios en ausencia de granulomas.				

Tabla 12. Criterios de Lennard-Jones para el diagnóstico de la enfermedad de Crohn.

Existen varias pruebas diagnósticas que se suelen realizar para el diagnóstico y la evaluación de la EII. El empleo de unas u otras dependerá fundamentalmente del tipo de EII del que se trate, de la extensión y la gravedad de la enfermedad y del objetivo a conseguir^{44,62,87,90}:

- Análisis de laboratorio: empleados tanto en la valoración inicial de un paciente con sospecha de EII, en los brotes y para el seguimiento de los pacientes en remisión o con determinados tratamientos. Se utiliza la medición de hemograma y coagulación, ionograma, bioquímica hepática, parámetros de función renal, marcadores de actividad inflamatoria, determinaciones nutricionales y endocrinas, serologías,...
- Análisis de heces, tanto microbiológicos (coprocultivo, detección de parásitos en heces y de toxina de *C. difficile*) como para la detección de marcadores fecales de actividad inflamatoria (especialmente la calprotectina fecal).
- Pruebas de cribado de tuberculosis: tanto para hacer el diagnóstico diferencial entre EC y tuberculosis intestinal como para el cribado previo a la instauración de determinados tratamientos o durante los mismos. Se emplea el Mantoux (con Booster) y en algunos centros o con determinados casos, pruebas tipo Quantiferon o T-SPOT TB.
- Pruebas radiológicas: la radiografía de abdomen simple (en decúbito y en bipedestación) puede ser útil para la evaluación del paciente en los cuadros agudos. Se emplean también la TAC y la resonancia nuclear magnética (RNM) en sus distintas modalidades dependiendo del objetivo a estudiar (entero-RNM, colangio-RNM,...) para el diagnóstico de la extensión, valoración de la actividad y de la respuesta a los tratamientos y para el estudio de las posibles complicaciones asociadas a la EII. Además, como cribado de tuberculosis, está indicada la realización de una radiografía de tórax.
- Ecografía abdominal: prueba barata, reproducible y de fácil realización, es útil en manos de un explorador experimentado para la evaluación de la

actividad y de sus complicaciones. Se puede emplear la ecografía Doppler y el contraste ecográfico.

- Endoscopia digestiva: fundamental para la evaluación de la mucosa del tubo digestivo y para la toma de biopsias, constituye el método diagnóstico de elección. En función del tramo de tubo digestivo a estudiar y de la sospecha clínica, se realizará colonoscopia, ileocolonoscopia, gastroscopia y en algunas ocasiones, enteroscopia.
- Cápsula endoscópica: cada vez con un papel más importante en la exploración del intestino delgado, tiene el inconveniente de que no permite la toma de biopsias.
- Histología: existen hallazgos histológicos característicos de la EII, que se muestran en las tablas 11 y 12.
- Microbiología: sobre todo en los brotes, se pueden hacer coprocultivos y detección de toxina de *Clostridium difficile* en heces. Se recomienda realizar detección de parásitos en heces al diagnóstico o si la situación clínica lo recomienda. Además, en ocasiones es preciso investigar la presencia de determinados microorganismos o citomegalovirus (CMV) en muestras de tejido.

2.5 TRATAMIENTO

El manejo de la EII requiere con frecuencia de la combinación de distintos fármacos o distintas formulaciones de los mismos en función de las características clínicas de los pacientes. El manejo de la EII debe ser individualizado, dependiendo de distintos factores^{62,91}:

- Tipo de EII: aunque en algunos casos la EC y la CU comparten tratamientos, existen determinadas condiciones o momentos evolutivos de cada una de estas enfermedades en las que el tratamiento varía.
- Localización, fenotipo y evolución de la EII.
- Severidad de la enfermedad y complicaciones.
- Características individuales: comorbilidades, susceptibilidad individual, tolerancia,...

El tratamiento específico de la EII debe ser secuencial, inicialmente para tratar el brote agudo y posteriormente, mantener la remisión⁹¹.

2.5.1 Aminosalicilatos

Los aminosalicilatos son fármacos con efecto antiinflamatorio que contienen en su estructura la molécula del ácido 5-aminosalicílico (5ASA o mesalazina). Aunque su mecanismo de acción no es totalmente conocido, parece que tienen papel en la inhibición de la síntesis de productos del ácido araquidónico, en el secuestro de radicales libres de oxígeno, en la inhibición de la quimiotaxis y reclutamiento leucocitario y en la disminución de la síntesis de inmunoglobulinas e interleuquinas proinflamatorias⁹². En España se dispone de mesalazina vía oral (en diferentes formulaciones que permiten una liberación más controlada del principio activo en distintos tramos del tubo digestivo) y tópica (enemas, espuma y supositorios) y de sulfasalazina (formada por dos moléculas, 5ASA y sulfapiridina) vía oral. La eficacia de ambos fármacos es similar, aunque la tolerancia de la mesalazina oral en las distintas formulaciones es mejor que la de la sulfasalazina, con menores efectos secundarios. Se recomienda la monitorización de la función renal con una periodicidad al menos

semestral. Además, en pacientes en tratamiento con sulfasalazina se recomienda administrar conjuntamente ácido fólico^{93,94}.

Se emplean tanto para el tratamiento del brote como terapia de mantenimiento de la remisión en la CU, por vía oral y/o tópica⁹⁵. En la EC, el beneficio de los 5ASA es limitado, pudiendo ser más eficaz en la EC de colon que en la de otra localización⁹⁶.

2.5.2 Corticoides.

Los corticoides, fármacos con una importante actividad antiinflamatoria, constituyen los fármacos de primera línea en el tratamiento de los pacientes con brotes de EII con actividad moderada y grave, no siendo útiles para el mantenimiento de la remisión^{95,96}.

Se dispone de diferentes tipos de corticoides dependiendo de su disponibilidad sistémica^{91,95,96}:

- corticoides “clásicos o convencionales”: prednisona, prednisolona y metilprednisolona. Disponibles para su administración vía oral o parenteral, presentan una elevada tasa de efectos secundarios, por lo que se recomienda emplearlos el menor tiempo posible.
- Corticoides de acción tópica: también llamados “nuevos corticoides”, presentan baja biodisponibilidad con una eficacia antiinflamatoria elevada y escasos efectos secundarios. Son la budesonida, disponible por vía oral y rectal (considerándose el corticoide rectal de referencia) y el dipropionato de beclometasona, también disponible para su administración oral y rectal.

La vía de administración dependerá de la localización y severidad de la enfermedad⁶². Dado que el uso de corticoides aumenta el riesgo de desarrollar osteoporosis, se recomienda la administración simultánea de calcio (1.000-1.200 mg al día) y vitamina D (400-800 mg al día)^{95,96}

2.5.3 Inmunomoduladores

Dentro de los inmunomoduladores se incluyen los siguientes fármacos^{62,95,96}:

- Tiopurinas: azatioprina o 6 mercaptopurina. De inicio de acción lento, son empleados como tratamiento de mantenimiento tanto en la CU como en la EC en pacientes corticodependientes o corticorrefractarios, o en pacientes con EC con patrón fistulizante así como para prevención de la recurrencia posquirúrgica en pacientes con EC. Requieren de la realización de controles analíticos periódicos para monitorización de hemograma y de función hepática. Son los inmunomoduladores más empleados en la EII.
- Metotrexato: fundamentalmente empleado como tratamiento de mantenimiento en pacientes con EC refractaria a tiopurínicos o con intolerancia a los mismos, es de inicio de acción lento. No existe evidencia disponible en la actualidad sobre su eficacia en la CU, aunque debido a su bajo precio y a su eficacia en algunos casos clínicos publicados, se emplea en casos seleccionados de pacientes con CU.
- Inhibidores calcineurínicos: Se puede emplear la ciclosporina A (CysA) en los brotes graves de CU corticorresistentes, siendo necesario realizar una monitorización estrecha tanto de sus niveles

sanguíneos como monitorización analítica (hemograma, iones, función renal y función hepática) y de presión arterial. El tacrolimus, con mejor perfil de seguridad que la CysA, podría emplearse como alternativa a la CysA en la CU grave corticorresistente o en la CU resistente a tiopurínicos.

2.5.4 Fármacos biológicos

2.5.4.1 Fármacos anti-TNF α

Actúan uniéndose al factor de necrosis tumoral α (TNF α), que es una potente citoquina proinflamatoria⁹⁷. Los fármacos anti-TNF α aceptados en España para el tratamiento de la EC son infliximab, de administración intravenosa, y adalimumab, de administración subcutánea; como tratamiento de la CU están indicados infliximab, adalimumab y golimumab (de administración subcutánea)⁹⁸.

El golimumab está aprobado para su uso en la CU moderada-grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada o con intolerancia o contraindicaciones al tratamiento convencional (incluidos esteroides e inmunomoduladores)^{98,99}.

El infliximab y el adalimumab están indicados en⁹⁸⁻¹⁰⁰:

- Tratamiento de la EII activa moderada-grave en adultos con respuesta inadecuada o con intolerancia o contraindicación al tratamiento convencional. En pacientes con CU en brote grave corticorresistente, se puede emplear el infliximab como alternativa a la CysA.
- EC con patrón fistulizante abdominal y perianal.

- Tratamiento de mantenimiento de la EII tras remisión inducida por anti-TNF α .
- Prevención de la recurrencia postquirúrgica de la EC en pacientes de mayor riesgo.
- Manifestaciones extraintestinales graves de la EII (pioderma gangrenoso, espondilitis anquilosante,...).
- EC del reservorio ileoanal y reservoritis crónica refractaria a tratamientos convencionales.

El certolizumab pegol es otro fármaco anti-TNF α , empleado en otras patologías, que ha mostrado eficacia en la EC y que se puede emplear en el tratamiento de la EC como indicación fuera de ficha técnica^{100,101}.

Los anti-TNF α están contraindicados en pacientes con infecciones activas, en pacientes con EC y estenosis intestinales no inflamatorias así como en la mayoría de pacientes con antecedentes de neoplasia maligna en los últimos 5 años y presentan un riesgo aumentado de complicaciones infecciosas neoplásicas derivadas de su utilización¹⁰². Previo a su inicio, es preciso realizar una radiografía de tórax y pruebas de cribado de tuberculosis (Mantoux con Booster u otras), además de serologías (hepatitis B, hepatitis C, virus de la inmunodeficiencia humana, CMV y varicela-zoster, entre otros)^{100,102-104}.

2.5.4.2 Otros anticuerpos monoclonales.

Se dispone de otros fármacos biológicos con distintas dianas terapéuticas^{95,96,99,101}.

- Vedolizumab: recientemente comercializado en España, es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une a la integrina $\alpha 4\beta 7$

humana presente de forma específica a nivel intestinal. Es de administración intravenosa. Está indicada para el tratamiento de pacientes con CU y EC moderada-grave, refractarios, intolerantes o con pérdida de respuesta al tratamiento convencional o con anti-TNF α .

- Ustekinumab: de uso en otras patologías como la psoriasis, se une de forma específica a las IL12 y 23. Se ha mostrado eficaz en la inducción y mantenimiento de la remisión de la EC, incluyendo en aquellos pacientes refractarios o con pérdida de respuesta a anti-TNF α .

2.5.5 Antibióticos

Los dos antibióticos más empleados en la EII son el metronidazol y el ciprofloxacino. Se emplean fundamentalmente para el tratamiento de las complicaciones de la EC, ya sea enfermedad perianal o enfermedad fistulosa abdominal, masa inflamatoria o sobrecrecimiento bacteriano. Además, se emplean ante la sospecha de perforación o megacolon tóxico y en la reservoritis aguda y crónica. En la EC está descrito el uso de metronidazol como profilaxis de la recurrencia postquirúrgica^{62,95,96}.

2.5.6 Probióticos

No existe evidencia clara que demuestre su efectividad en la EII, aunque son empleados por gran número de pacientes. En algunos casos, determinadas cepas como la *E.coli Nissle 1917* pueden ser útiles para el mantenimiento de la remisión en la CU^{95,96}. En la actualidad, está aceptado el uso de una combinación de 8 probióticos denominada VSL#3 para la prevención y el tratamiento de la reservoritis¹⁰⁵.

2.5.7 Aféresis leucocitaria

Diversos estudios muestran la eficacia de la aféresis, en concreto la granulocitoaféresis, en pacientes con CU activa⁹⁵. La granulocitoaféresis consiste en la extracción extracorpórea de leucocitos a través de un sistema adsorbtivo, con muy escasos efectos secundarios y un excelente perfil de seguridad. Según el Grupo Español de Trabajo en la Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU), la aféresis está indicada en la CU corticodependiente como alternativa o tratamiento puente a los inmunosupresores o en pacientes con fracaso o intolerancia a estos fármacos o al infliximab; y en pacientes corticorrefractarios con brotes moderados con respuesta parcial a corticoides, como alternativa terapéutica.

2.5.8 Otros tratamientos médicos

En ocasiones es necesario emplear otros tratamientos y suplementos nutricionales dependiendo de las necesidades, entre los que destacan los siguientes^{62,95,96}:

- Suplementos nutricionales en casos de malnutrición o disminución de ingesta oral.
- Suplementos de vitamina B12 en caso de deficiencia.
- Colestiramina si diarrea por malabsorción de sales biliares.
- Suplementos de calcio y vitamina D sobre todo en asociación con el tratamiento corticoideo.

2.5.9 Tratamiento quirúrgico

A pesar de los tratamientos médicos disponibles, hasta el 70-75% de los pacientes con EC y el 25-35% de los pacientes con CU pueden llegar a necesitar cirugía bien por fallo terapéutico o por complicaciones¹⁰⁶.

En la CU, la cirugía es potencialmente curativa, y conlleva generalmente la resección del colon y recto. En la mayoría de los casos, la cirugía es electiva (generalmente, por fracaso del tratamiento médico o presencia de displasia o cáncer), aunque en aproximadamente el 10% de los casos la cirugía es urgente. Actualmente, existe indicación de cirugía urgente en el brote grave de CU corticorresistente que no responde a otros tratamientos (CysA, infliximab) o ante la presencia de megacolon tóxico o complicaciones graves (hemorragia masiva o perforación). El tipo de técnica depende de la indicación y la urgencia del tratamiento quirúrgico. El procedimiento de elección es la proctocolectomía restauradora con anastomosis del reservorio ileoanal^{95,106}.

La cirugía no es curativa en la EC, con recurrencia posquirúrgica frecuente. Las principales indicaciones de cirugía en la EC son la enfermedad perianal, el fracaso del tratamiento médico, la presencia de estenosis con clínica obstructiva que no responde a tratamiento médico, la perforación intestinal, la enfermedad fistulosa intraabdominal sin respuesta a tratamiento médico, la hemorragia grave o la presencia de neoplasia^{96,106}.

3. RELACIÓN ENTRE ENFERMEDAD CELÍACA Y ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Tanto la ECe como la EII son enfermedades caracterizadas por una inflamación crónica del intestino en la que intervienen factores genéticos, inmunológicos y ambientales, con manifestaciones extraintestinales, aunque con clínica muy diferente^{44,107}. Ambas enfermedades parecen estar interrelacionadas, como demuestran los múltiples artículos publicados al respecto. De hecho, según el documento sobre “Diagnóstico precoz de la Enfermedad Celíaca” realizado por el Ministerio de Sanidad y Consumo en el año 2008, la ECe presenta, como enfermedades asociadas, y entre otras enfermedades autoinmunes, la EII; de este modo, los pacientes con EII se consideran un grupo de riesgo para su cribado^{30,108}. Además, en guías clínicas y libros específicos sobre ECe, se considera la EII como enfermedad asociada a la ECe, recomendándose el despistaje de EII en pacientes con ECe refractaria a la dieta sin gluten^{3,14}.

Existen numerosas publicaciones en las que se describe la asociación de ECe y EII, siendo la mayoría de estos artículos casos aislados o series cortas de pacientes^{34–37,109–125}. La cronología de diagnóstico de la ECe respecto a la EII varía: unas veces se diagnostica antes la ECe que la EII^{126,127}, otras veces se diagnostica antes la EII que la ECe^{35,121} y en otras el diagnóstico de la EII y de la ECe es simultáneo^{113,116,128}.

Los resultados de los distintos estudios describen una prevalencia de EII en ECe de hasta 5-10 veces la existente en la población general^{34,119}, aunque difieren según el área geográfica que consideran y los grupos de trabajo. Parece que la asociación entre ECe y CU es más frecuente que la asociación entre ECe y EC, con un aumento de prevalencia de CU en pacientes con ECe¹¹¹ e incluso

se ha descrito asociación entre ECe, CU y colangitis esclerosante primaria^{114-117,129}. La asociación de EC a la ECe está más discutida: para algunos autores, hay aumento de la prevalencia de EC en la ECe¹³⁰, mientras que otros muestran relación inversa entre ECe y EC¹⁰⁷.

Respecto a la presencia de ECe en pacientes con EII, algunos autores han descrito una mayor prevalencia de ECe en pacientes con EII, en especial en la EC (25% frente a un 0,5-1% de los controles)¹¹⁸. Se han descrito casos aislados y series de casos de ECe en pacientes con CU¹³¹ y de ECe en pacientes con EC sin respuesta a inmunomoduladores o biológicos¹³². En otro estudio del año 2013, se encontró más prevalencia de ECe en pacientes con EC que en CU; además, describió que los pacientes con ECe y CU presentaban con más frecuencia pancolitis y mayor uso de inmunomoduladores, mientras que no afecta a la historia natural de la EC¹³³.

Además de la evidencia disponible de la asociación entre ECe y EII, existen datos que sugieren que en el caso de ambas enfermedades se asocien, el pronóstico y la evolución de ambas enfermedades es peor. Se publicó en el año 2003 un estudio de mortalidad que incluye a una amplia serie de pacientes con ECe en Suecia, en el que se determinaron las tasas de mortalidad estandarizada en un grupo muy numeroso de pacientes con ECe hospitalizados entre 1964 y 1993. Se observó que el riesgo de mortalidad para distintas enfermedades en este grupo de pacientes con ECe estaba aumentado, especialmente cuando se asociaba la EII, con una tasa de mortalidad estandarizada para la EII de 70,9 (IC95% 36,3-123,9), frente a un 17,3 de tasa de mortalidad estandarizada para el cáncer de intestino grueso y un 11,4 de tasa de mortalidad estandarizada para el linfoma no Hodking, ambas complicaciones reconocidas de la ECe¹³⁴. En otro estudio danés en el que se estudiaba la mortalidad asociada a la ECe en una cohorte de pacientes seguida a lo largo de

18 años, se describen dos fallecimientos en relación a complicaciones de la CU¹³⁵. Finalmente, en un estudio en el que se analizaban más de 450 pacientes con ECe y en el que se demostró asociación de la ECe con EII (de los 455 pacientes, se describe EC en 5 y CU en otros 5 pacientes), 3 de los 5 pacientes con CU y ECe requirieron colectomía como tratamiento de su CU, lo que muestra una evolución más agresiva de su CU³⁴.

Sin embargo, esta asociación entre ECe y EII, tan clara para algunos autores, es controvertida y otros autores no demuestran una asociación significativa entre ambas enfermedades, pudiéndose tratar de una asociación al azar aunque ambas enfermedades compartan genes de susceptibilidad o de un diagnóstico inicial incorrecto⁴⁴. En un estudio multicéntrico realizado en Italia, en el que se evaluaron 1.711 pacientes (860 con EC, 791 con CU y 60 con colitis indeterminada), sólo 9 pacientes (0,5%) presentaban datos histológicos y serológicos de ECe (6 con CU y 3 con EC); estos pacientes no presentaban clínica sugestiva de ECe¹⁰⁷. En España, se llevó a cabo un estudio, publicado en forma de abstract en un congreso en 2008, en el que el cribado se realizó la determinación de IgA en sangre y de anticuerpos AATGt tipo IgA; estos últimos no se detectaron en ninguno de los 331 pacientes estudiados, por lo que no se realizaron gastroscopias ni toma de biopsias¹³⁶. Otros autores tampoco han demostrado relación entre la colitis microscópica y la ECe¹³⁷. Por tanto, algunos autores no consideran necesaria la investigación sistemática de ECe en pacientes afectos de EC, y estaría sólo indicada si existe clínica o antecedentes familiares que obliguen específicamente a descartar la presencia de una ECe¹³⁸.

El posible origen de esta asociación es desconocida, postulándose diferentes hipótesis. Uno de los factores que parecen influir en la asociación entre ECe y EII es que puedan compartir un mismo haplotipo HLA de clase II, aún no totalmente conocido, con lo que se favorecería el desarrollo de otras

enfermedades concomitantes de causa autoinmune^{115,117}. Otra hipótesis es que su relación podría basarse en otros factores genéticos, algunos de ellos todavía desconocidos⁴⁴, puesto que parecen compartir *loci* de susceptibilidad¹³⁹. Se han identificado alteraciones genéticas comunes entre la ECe y la EII, de tal forma que el 12% de los *loci* relacionados con la EII se comparten con la ECe¹⁴⁰. Así, se ha identificado que el gen MICA (MHC class I chain-related gene A), implicado en la ECe, se expresa exclusivamente en el epitelio gastrointestinal con un fuerte desequilibrio de ligamiento con el HLA-DRB1 0301, que a su vez se asocia tanto a la CU como a la EC¹⁴¹. Además, el gen MYO IXB, asociado con la ECe, se encuentra también mutado en algunos pacientes con EII^{142,143}. Este gen codifica un miembro de la superfamilia de la miosina que contribuye a la integridad del citoesqueleto, polaridad celular y unión celular, y se ha sugerido que el gen MYO IXB puede afectar a la barrera intestinal y su mutación puede predisponer a enfermedades en las que esta función está deteriorada. Mediante estudios de ligamiento se han identificado zonas del genoma comunes para la EII y la ECe, como por ejemplo la región IBD5 [OMIM %606348] y CELIAC2 [OMIM %609754], localizada en 5q31 y 5q31-q33 respectivamente, que codifican genes de citoquinas inmunomoduladoras (como las interleuquinas –IL- IL4, IL5 o IL13) y de los transportadores COTN1/2; la región IBD6 [OMIM %606674] en 19p13 y CELIAC4 [OMIM #609753] en 19p13.1, donde asienta el gen de la miosina IXB, ligado a la ECe; la región 7q21.1 que contiene el gen del transportador de tóxicos MDR1 y la región 7q22 de susceptibilidad en la CU (gen MUC3A) asociado a la ECe⁴⁴. Ambas enfermedades comparten un polimorfismo del gen receptor de la IL-23, que condiciona un estado proinflamatorio^{144,145}. En un estudio realizado en el año 2012 se identificaron también varios *loci* de la ECe que pueden conferir susceptibilidad para el desarrollo de EII, describiendo más de 45 marcadores de polimorfismos de nucleótido único (SNP) asociados a

la ECe y a la CU²⁷. En la figura 5 se muestran las regiones genómicas de posible asociación entre la ECe y la EII.

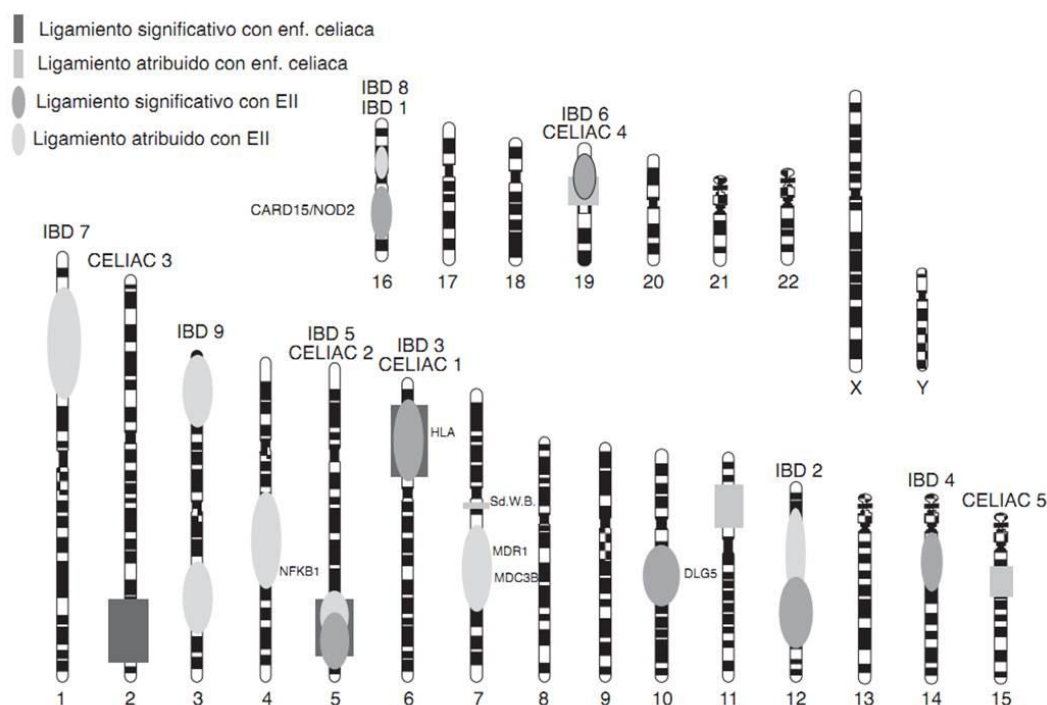


Figura 5. Regiones genómicas de posible asociación entre la enfermedad celíaca y la EII (extraído de Enfermedad celíaca y enfermedad inflamatoria intestinal. Arranz Sanz E, Garrote Adrados JA, Blanco Quirós A. Capítulo 53. En: Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Gassull, M. Á., Gomollón, F., Hinojosa, J. y Obrador, A. 3ª edición. Ediciones Arán, 2007).

En ambas enfermedades un antígeno activa varias cascadas inflamatorias que producen un daño a la mucosa intestinal^{44,146}, produciendo defectos de barrera mucosa que conducen a un aumento de la permeabilidad de las uniones intercelulares, tanto en la ECe como en la EII^{147,148}, lo que favorecería una mayor presentación de antígenos (alimentarios o no) así como un aumento de traslocación bacteriana, factores que se han implicado en la patogenia de la EII, sobre todo en la EC. Además, en la ECe se postula que la exposición a determinadas bacterias con secuencias similares a la gliadina

podría causar una reacción inmunitaria a través de distintas citoquinas que desencadenaría dicha enfermedad. Otros autores sugieren incluso la existencia de una bioestructura común de flora intestinal entre la EC y la ECe¹⁴⁹. Existen otras hipótesis que podrían explicar la relación entre EII y ECe, como la presencia de una desregulación inmunitaria primaria. Así, en la EII se produce una hiperactivación anómala de la respuesta inmunitaria, de tipo T helper 1 (Th1) o 2 (Th2)¹⁴⁶. Tanto la EC como la ECe están relacionadas con el patrón Th1, y se caracterizan por una apoptosis celular disminuida que produce una inflamación crónica, básicamente en la lámina propia. La IL15, con un papel esencial en esta vía, está sobreexpresada en ambas enfermedades. Asimismo, se han implicado en la inmunopatogenia otras citoquinas como la IL8, TNF alfa o interferón gamma. Todo esto indica un mecanismo inmunopatogénico común. Sin embargo, estas hipótesis no explicarían que la coexistencia de ECe y de EC sea esporádica y no universal, así como tampoco explicaría que existan casos de asociación de ECe con la CU (mediada por una respuesta Th2)¹⁴⁶. Recientemente, se ha demostrado la asociación del gen del receptor de la interleuquina 23 (IL23R) en algunas poblaciones con la EII (EC y CU), así como la asociación genética de la IL23R con la ECe, tanto como factor protector como factor de riesgo, dependiendo de su variante funcional^{144,150,151}. Por tanto, la posible base inmunitaria de esta asociación también sería multifactorial.

La ECe y la EC presentan una prevalencia similar de enfermedades autoinmunes asociadas, mayor que la prevalencia de este tipo de enfermedades en la CU¹⁵². Existe la controversia sobre si el tiempo prolongado de exposición a dieta con gluten (que podría estar relacionado con el retraso diagnóstico de ECe) podría jugar un papel importante en el desarrollo de otras enfermedades autoinmunes asociadas¹⁵³⁻¹⁵⁶.

Sin embargo, se debe tener en cuenta que si bien el diagnóstico de ECe puede ser difícil de realizar, éste se complica más en pacientes con EII. Se ha descrito que los pacientes con EII pueden presentar niveles elevados de AGA¹⁵⁷ y de AATGt^{43,158}, pudiendo existir correlación entre los niveles de AATGt y la actividad de la enfermedad, lo que podría dar lugar a una mayor tasa de falsos positivos en pacientes con EII¹⁵⁹. Además, sobre todo en el caso de la EC, la clínica puede ser similar, con diarrea, pérdida de peso y dolor abdominal y alteración de resultados analíticos, e incluso los hallazgos histológicos pueden dificultar el diagnóstico diferencial entre ambas entidades, puesto que en la EC también se puede encontrar atrofia duodenal. Por todos estos factores, hay autores que recomiendan que ante todo paciente con ECe se realice una búsqueda activa de enfermedades asociadas, tanto digestivas como sistémicas¹¹⁴, y viceversa, en pacientes con EC que no respondan a tratamiento inmunosupresor o biológico, se debe valorar la presencia de una ECe basándose en las alteraciones histológicas en intestino delgado mediante biopsia de duodeno o cápsula endoscópica y estudiar niveles de anticuerpos específicos y marcadores genéticos (DQ2 o DQ8)^{44,132,160}.

HIPÓTESIS Y OBJETIVO

1. HIPÓTESIS

La ECe es una enfermedad de alta prevalencia en nuestro medio, con frecuencia infradiagnosticada, con formas atípicas que dificultan el diagnóstico y con riesgo de complicaciones severas que conllevan un elevado coste sociosanitario en el paciente sin tratar. Dada la relación controvertida, y aunque potencial, entre la ECe y la EII en diversos estudios publicados, se analiza la posible asociación de ECe y EII en nuestro medio para definir la conveniencia del cribado de ECe en pacientes con EII.

2. OBJETIVO PRIMARIO

Estudiar la prevalencia de la ECe en pacientes con EII en el área del Hospital Infanta Sofía (que abarca más de 303.000 habitantes de 53 municipios de la zona norte de la Comunidad de Madrid) y compararla con la prevalencia de ECe en la población general obtenida según estudios epidemiológicos publicados.

3. OBJETIVO SECUNDARIO

- Conocer si la presencia de ECe se asocia a un curso más agresivo de la EII.
- Determinar los factores que puedan aumentar el riesgo de aparición concomitante de ECe y EII.
- Estudiar las características de la EII, su evolución y sus necesidades terapéuticas en los pacientes diagnosticados *de novo* en el periodo estudiado.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional transversal retrospectivo en un solo centro.

2. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes con diagnóstico *de novo* de EII en la Sección de Aparato Digestivo del Hospital Infanta Sofía (San Sebastián de los Reyes, Madrid) desde la apertura del hospital en febrero de 2008 hasta mayo de 2012 y que cumplieran los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión.

3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se incluyeron de forma retrospectiva todos los pacientes con diagnóstico *de novo* de EII (CU y EC) según los criterios de Lennard-Jones⁸⁹ (tablas 11 y 12). Se empleó la clasificación de Montreal para definir la localización de la CU⁸⁰ (tabla 8) y las características de la EC⁸⁷ (tabla 9).

4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluyeron aquellos pacientes con diagnóstico previo de ECe.

5. OBTENCIÓN DE DATOS

Los datos para el análisis fueron obtenidos mediante la revisión de las historias clínicas en formato electrónico (programa SELENE®, de la compañía Siemens).

6. VARIABLES Y DEFINICIONES

6.1 DATOS DEMOGRÁFICOS

Se recogieron los siguientes datos demográficos: sexo, edad (en este caso, coincide con la edad al diagnóstico de la EII), raza (caucásica, negra, hispana, asiática, árabe, otras), hábito tabáquico (los pacientes fueron clasificados como fumadores si fumaban un mínimo de 5 cigarrillos al día, como no fumadores los que nunca fumaron y como exfumadores si dejaron de fumar 6 meses antes del diagnóstico de la EII). Además, se recogieron datos de antecedentes familiares tanto de EII como de ECe.

6.2 CARACTERÍSTICAS DE LA EII

Se recogieron los siguientes datos:

- tipo de EII: EC, CU, colitis inclasificable/indeterminada.
- localización de la enfermedad intestinal según clasificación de Montreal. Además, para la EC, se define el patrón evolutivo y presencia de enfermedad perianal. Se considera la afectación del tracto digestivo superior y perianal como categorías no excluyentes a la localización y el comportamiento.
- necesidad de cirugía intestinal y número de cirugías desde el diagnóstico de la EII hasta el momento de la recogida de datos.. No se incluyen las cirugías secundarias a exploración bajo anestesia para tratamiento de la enfermedad perianal.
- tratamientos recibidos desde el diagnóstico hasta el momento de la recogida de datos (5ASA, corticoides orales, inmunomoduladores –

metotrexato, azatioprina, 6 mercaptopurina-, y fármacos biológicos – infliximab, adalimumab, otros-).

6.3 CRIBADO DE ENFERMEDAD CELÍACA

6.3.1 **Determinación de IgA y AATGt**

En la Sección de Aparato Digestivo del Hospital Infanta Sofía, a raíz de la apertura del hospital, se había establecido un protocolo por el cual en los pacientes diagnosticados de EII, si por el estudio previo de su clínica no se había realizado antes el despistaje de ECe, se realizaba cribado para la ECe mediante el algoritmo de la figura 6. Por este motivo, en los pacientes con diagnóstico *de novo* de EII, y si no estaban disponibles previamente, se determinaron niveles de IgA, y AATGt tipo IgA en los análisis rutinarios. En aquellos pacientes con déficit de IgA se determinaron los niveles de IgA mediante técnicas de alta sensibilidad, y si éstos eran negativos, se determinaban niveles de IgG y de AATGt tipo IgG. Se consideraron niveles normales de IgA, IgG y de AATGt (tipo IgA e IgG) los niveles proporcionados por el laboratorio del hospital: para IgA, entre 40-350 mg/dl; para IgG entre 650-1.600 mg/dl, para IgA de alta sensibilidad se consideraba normal si >6 mg/dl; para AATGt tipo IgA y AATGt tipo IgG se consideraba negativo <12 U/ml, indeterminado 12-18 U/ml, y positivo >18U/ml. En los pacientes con AATGt indeterminado, se repitieron los niveles de AATGt a los 3-6 meses. Para la determinación de niveles de IgA e IgG se empleó la inmunoturbidimetría, los niveles de IgA de alta sensibilidad se determinaron mediante nefelometría y los AATGt de ambos tipos (IgA e IgG) se determinaron mediante técnicas de ELISA. Ninguno de los pacientes se encontraba en tratamiento con inmunosupresores o corticoides en el momento de la determinación de los AATGt.

También se planteó la posibilidad de realizar endoscopia alta con biopsias intestinales en el hipotético caso de que hubiera pacientes con AATGt negativos junto a HLA de alto riesgo de ECe si estos presentaran clínica compatible con ECe no explicada por su EII.

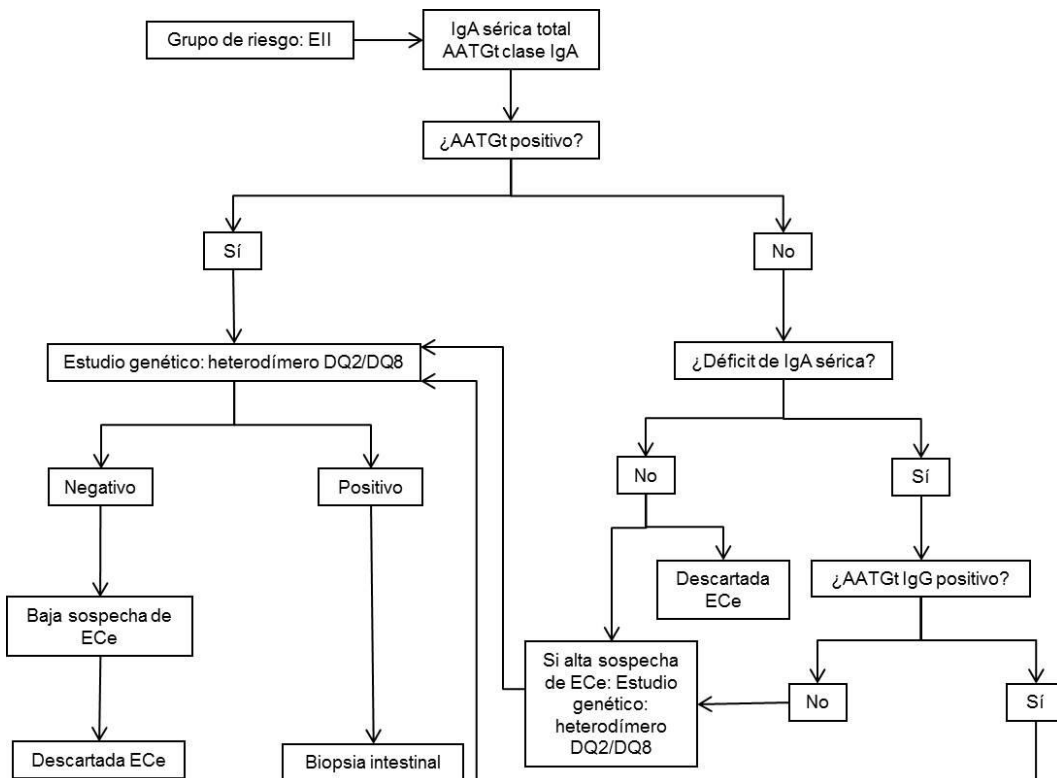


Figura 6. Algoritmo diagnóstico de enfermedad celíaca en EII desarrollado en este trabajo.

6.3.2 Determinación de HLA

En aquellos con antecedentes familiares de ECe, con AATGt positivo o con aquellos con alta sospecha diagnóstica de ECe ante resultado negativo de AATGt se realizó un estudio genético de susceptibilidad de ECe mediante estudio de los heterodímeros DQ2/DQ8 del HLA por técnicas de PCR. Se determinó la presencia de los alelos del HLA de clase II DQA1*, DQB1* y DRB1*,

que permiten determinar la presencia de los haplotipos DR3-DQ2, DR7-DQ2, DR5-DQ7 y DR4-DQ8 asociados a enfermedad celiaca, por lo que se puede estudiar la presencia de los siguientes haplotipos: DR3-DQ2 (DRB1*0301, DQA1*0501, DQB1*0201), DR5-DQ7 (DRB1*11/12, DQA1*0505, DQB1*0301), DR7-DQ2 (DRB1*07, DQA1*0201, DQB1*0202) y DR4-DQ8 (DRB1*04, DQA1*0301, DQB1*0302).

6.3.3 Endoscopia alta y biopsias de duodeno.

Los pacientes con resultado positivo en la determinación de AATGt, fueron sometidos a la realización de endoscopia alta con biopsias múltiples de intestino delgado proximal (bulbo y/o segunda porción de duodeno) que se procesaron en fresco (mediante su transporte inmediato al Servicio de Anatomía Patológica del hospital sumergidas en suero salino fisiológico) y en formol según el protocolo habitual. Además, en algunos pacientes se realizaron biopsias de bulbo y/o segunda porción duodenal por motivos relacionados con su EII.

Ninguno de los pacientes había recibido esteroides ni inmunosupresores o biológicos en los tres meses previos a la endoscopia.

Todos los pacientes sometidos a endoscopia alta firmaron el consentimiento informado relativo a dicho procedimiento.

Para el procesamiento de las muestras en el Servicio de Anatomía Patológica se siguió el protocolo habitual. La clasificación histológica empleada para el diagnóstico de ECe fue la clasificación de Marsh-Oberhuber⁵⁴.

6.3.4 Exclusión de otras causas de linfocitosis intraepitelial.

En los casos en los que en la biopsia duodenal se obtuvo una linfocitosis intraepitelial (Marsh 1), se excluyó la presencia de infección gástrica por HP

mediante biopsia gástrica (bien con tinción histológica e inmunohistoquímica o mediante test de ureasa con biopsia) o test del aliento para HP según protocolos habituales, y se excluyó también ingesta de AINEs y presencia de parásitos en heces. Si tras estas exploraciones persistía duda diagnóstica sobre otra posible causa de la linfocitosis intraepitelial, se descartaron otras posibles causas de la misma.

7. ESTUDIO ESTADÍSTICO

Los datos fueron recogidos en una base de datos realizada con el programa estadístico SPSS versión 21, que también se empleó para el análisis de los mismos.

Se describen las variables cualitativas con la frecuencia absoluta o relativa (n) y la porcentual (%) de cada categoría. Se describen las variables cuantitativas con la media y desviación típica o la mediana y percentil 25 (p25) y 75 (p75) según se aproximen o no a la distribución normal, comprobado previo test de bondad de ajuste a la distribución normal de Kolmogorov-Smirnov.

Las comparaciones entre los valores de EC, CU y CI en las variables cualitativas se estudian mediante tablas de contingencia, test de Chi-cuadrado de Pearson y test de máxima verosimilitud si las muestras son pequeñas. Las comparaciones entre los valores de EC y CU en las variables cualitativas se estudian mediante tablas de contingencia, test de Chi-cuadrado de Pearson y test de Fisher si las muestras son pequeñas, calculando los Odd Ratio (OR) y los intervalos de confianza (IC) al 95% siempre que fuera posible (para ello, se precisa no contener valores 0 en alguna de las celdas). Para el análisis de variables cuantitativas se emplea el test de la t de Student o prueba de la U de Mann-Whitney si no se dan las condiciones de aplicación de la de Student.

Las diferencias entre los valores de EC, CU y CI en las variables cuantitativas se estudian mediante ANOVA de un factor para variables "Normales" y la U de Mann-Whitney en caso contrario. Las comparaciones entre los valores de EC y CU en las variables cuantitativas se estudian mediante t de Student de muestras independientes como test paramétrico y la U de Mann-Whitney.

Para estudiar valores asociados a EC y CU, se realizan modelos de regresión logística binaria condicional, seleccionando las variables que son estadísticamente significativas ($p < 0,05$) y aquellas con $p < 0,2$ por si se producen efectos multiplicativos al realizar el modelo. La selección de variables se realiza por el método de pasos sucesivos hacia delante (stepwise forward), y teniendo como valor de significación estadística para la entrada en el mismo en $p < 0,1$ ($PIN = 0,1$) y para la salida del mismo de $p > 0,15$ ($POUT = 0,15$), lo que nos lleva a poder tener en el modelo final variables con $p < 0,05$ en el univariante y $p > 0,5$ pero $p < 0,1$ en el multivariante (variables marginalmente significativas al estar ajustadas por el resto de variables en el modelo).

Todos los análisis fueron realizados con el SPSS versión 21.0.

Se considera diferencia estadísticamente significativa a valores de $p < 0,05$, lo que corresponde a un nivel de seguridad del 95%.

RESULTADOS

1. PACIENTES

Se incluyeron un total de 193 pacientes con una edad media al diagnóstico de la EII de $38,9 \pm 15$, con un rango de 14 a 76 años. Del total de pacientes, 94 son varones (48,7%) y 99 mujeres (51,3%). Pertenece a la raza caucásica el 93,3% de toda la población de estudio (180 pacientes), son de raza hispana el 2,6% (5 pacientes) y el 4,1% (8 pacientes) son de raza árabe.

Se recogen datos de la historia clínica sobre antecedentes familiares (tanto de EII como de ECe) en 154 pacientes.

2. CARACTERÍSTICAS DE LA EII

Presentan EC el 37,3% (72) del total de pacientes estudiados, el 59,6% (115) tienen CU, y el 3,1% (6 pacientes) presentan CI.

En la tabla 13 se recogen los valores de edad y sexo de los pacientes y por grupos de enfermedad. La edad media de diagnóstico para los pacientes con EC es de 33,9 años, con una mediana de edad de 32 años, mientras que la edad media de diagnóstico en los pacientes con CU y con CI es de 41,5 y 46,8 años, con una mediana de edad de 39 y 49,5 años, respectivamente, con diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos ($p=0,001$ si se compara EC vs. CU vs. CI; $p=0,002$ si se compara EC vs. CU). Son varones el 56,9% de los pacientes con EC, el 42,6% de los pacientes con CU y el 66,7% de los pacientes con CI, sin existir diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos.

	Total	EC	CU	CI	p*
Edad (años) (Media ± desviación típica)	38,9±15,0	33,9±13,2	41,5±15,1	46,8±18,6	0,001/0,002
Sexo (N (%))					
Varones	94 (48,7)	41 (56,9)	49 (42,6)	4 (66,7)	0,107/0,056
Mujeres	99 (51,3)	31 (43,1)	66 (57,4)	2 (33,3)	
* EC vs. CU vs. CI/EC vs. CU: Valores de significación estadística estudiando la diferencia entre los tres grupos y debido al escaso "n" del grupo CI se calcula también el valor de significación de EC vs CU. (OR entre EC y CU=1,781, IC 95%=0,982-3,230)					

Tabla 13. Edad y sexo de los pacientes según tipo de EII.

En la figura 7 se recoge la distribución de los pacientes según grupos de edad al diagnóstico y tipo de EII. En los pacientes menores de 15 años no se pueden establecer comparaciones entre los grupos con EC y CU debido al bajo número de pacientes (ningún paciente con EC y únicamente 2 pacientes con CU). En el grupo de edad entre los 15 y 24 años es más frecuente el diagnóstico *de novo* de EC que de CU, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$). Sin embargo, no se observan diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con debut de EC y CU en el resto de grupos de edad al diagnóstico, tal y como se refleja en la tabla 14.

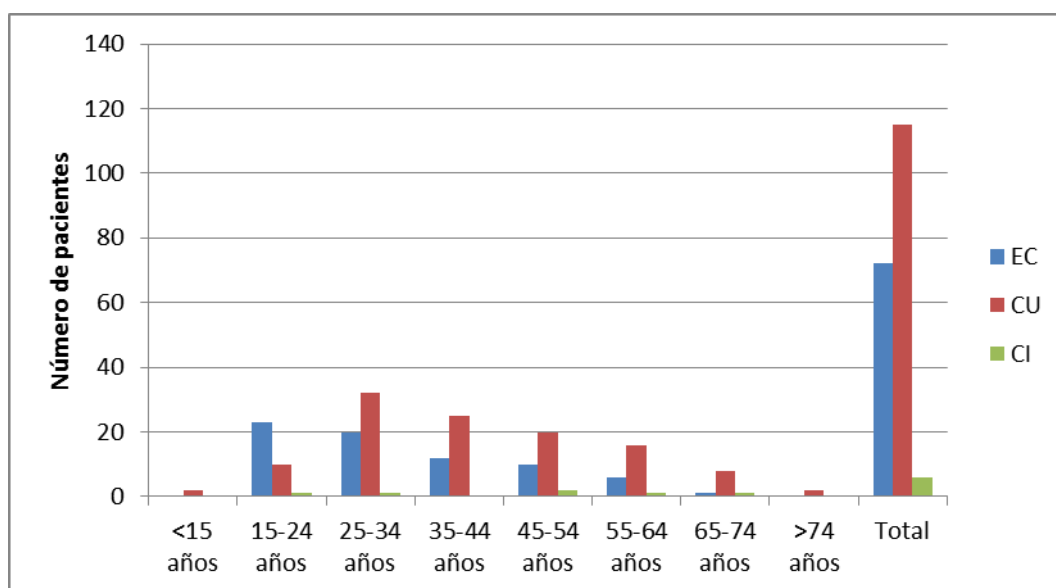


Figura 7. Distribución global por edad y tipo de EII.

	EC (N)	CU (N)	p
<15 años	0	2	--
15-24 años	23	10	0,001
25-34 años	20	32	0,389
35-44 años	12	25	0,41
45-54 años	10	20	0,269
55-64 años	6	16	0,725
65-74 años	1	8	--
> 75 años	0	2	--

Tabla 14. Comparación entre enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa por grupos de edad al diagnóstico

En las figuras 8, 9, 10 y 11 se recogen, por sexos, la distribución de los pacientes según grupos de edad y tipo de EII. Entre los varones, hubo 41 pacientes con EC y 49 con CU con edad media al diagnóstico de $32 \pm 11,8$ años para el grupo con EC y de $43,5 \pm 14,7$ años para el grupo con CU, y con una mediana de edad al diagnóstico de 31 años [IQR 17] y de 40 años [IQR 24] para los grupos con EC y CU, respectivamente, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$), tal y como se refleja en la figura 9.

Respecto a las mujeres, 31 de ellas fueron diagnosticadas de EC y 66 fueron diagnosticadas de CU, con una mediana de edad al diagnóstico de 35 años [IQR 25] y de 38,5 [IQR 25] para el grupo con EC y CU respectivamente, y una edad media al diagnóstico de $36,5 \pm 14,6$ años para las pacientes con EC y de $40,1 \pm 15,4$ años para las pacientes con CU, sin que existieran diferencias significativas entre ambos grupos, según se muestra en la figura 11.

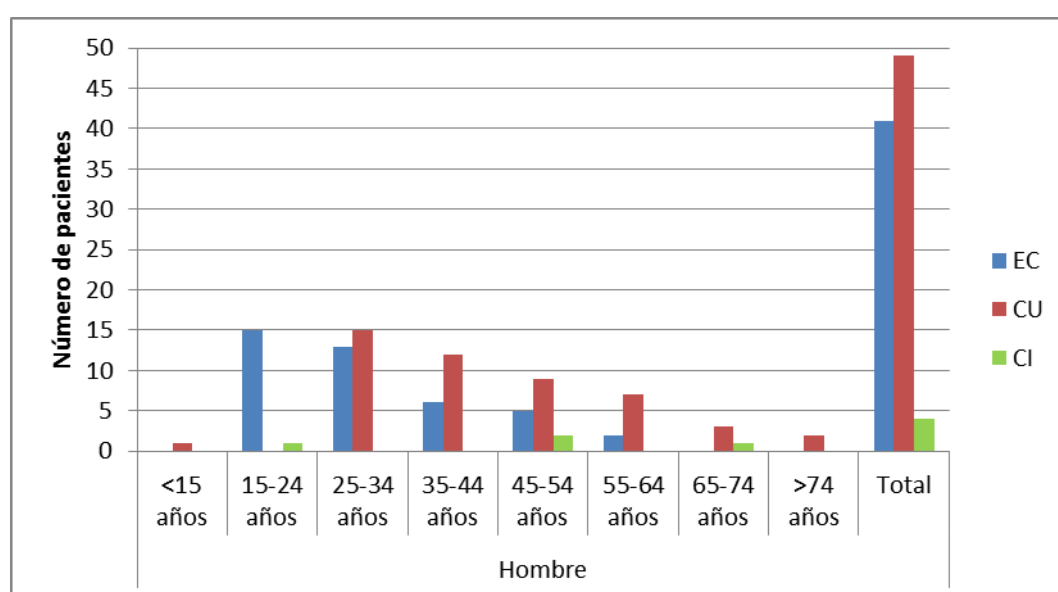


Figura 8. Distribución por edad y tipo de EII en varones.

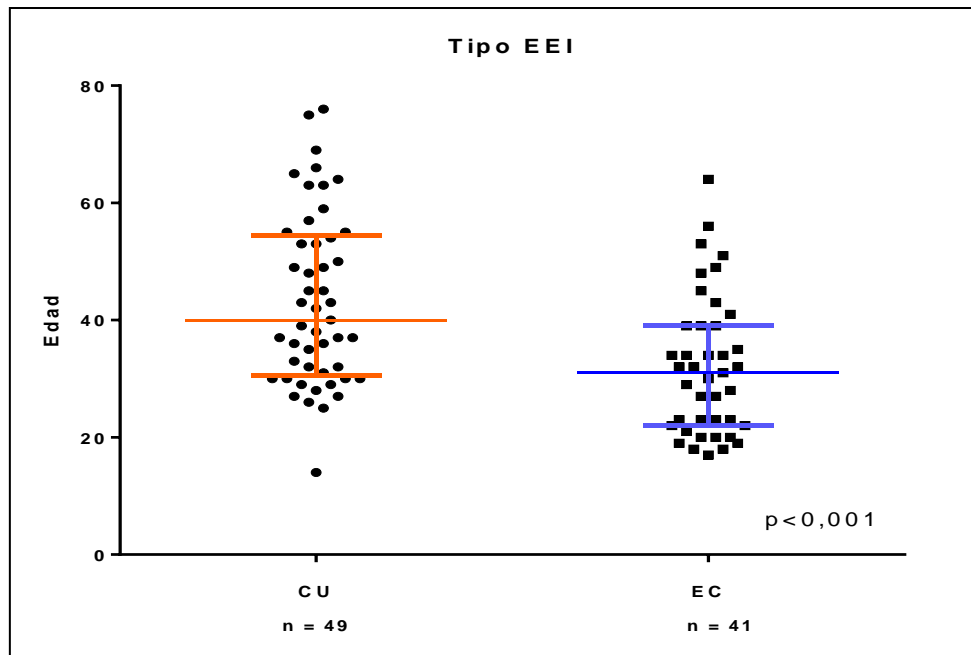


Figura 9. Distribución de los pacientes de género masculino con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa según la edad al diagnóstico.

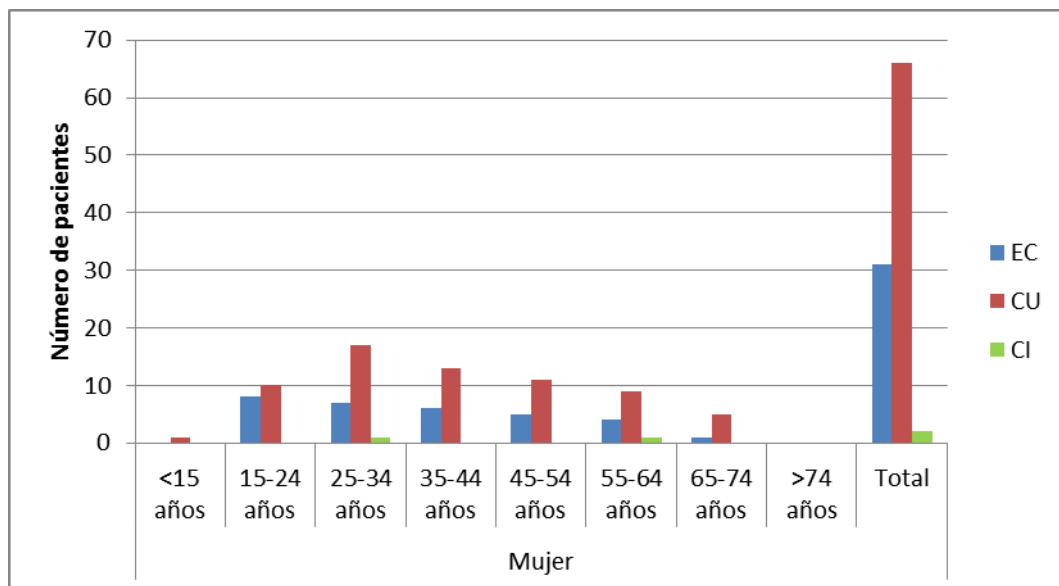


Figura 10. Distribución por edad y tipo de EII en mujeres.

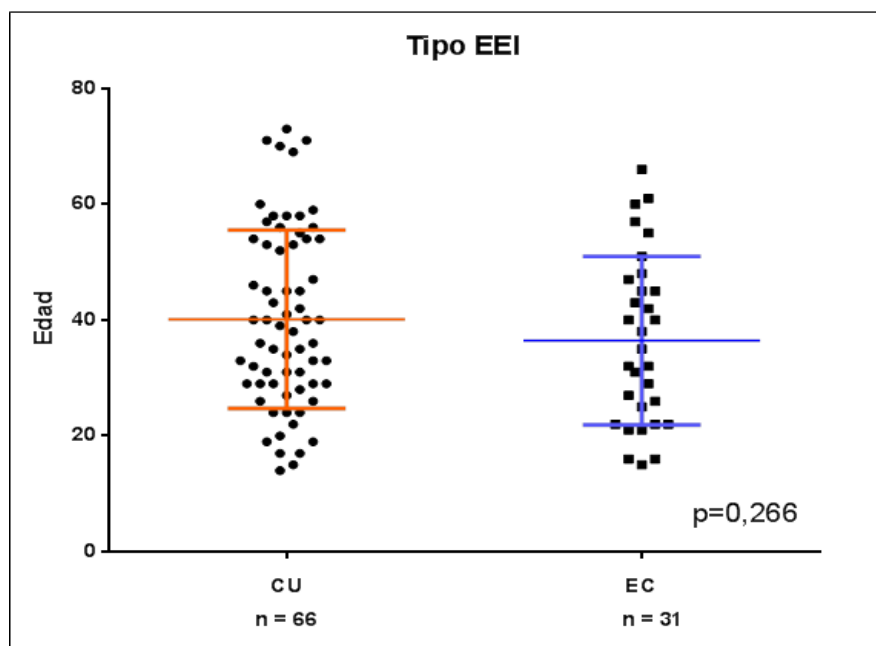


Figura 11. Distribución de las pacientes de género femenino con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa según la edad al diagnóstico.

De los 72 pacientes con EC, 65 son de raza blanca (90,3% de los pacientes con EC), 3 de raza hispana y 4 de raza árabe; de los 115 pacientes con CU, 109 son de raza blanca (94,8% de los pacientes con CU), 2 de raza hispana y 4 de raza árabe. Todos los pacientes con CI (6 pacientes del total estudiados) son de raza blanca. No existen diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos ($p=0,677$ si se compara EC vs. CU vs. CI; $p=0,479$ si se compara EC vs. CU).

En la tabla 15 se resumen las características de los pacientes según el tipo de EII en cuanto a hábito tabáquico, antecedentes familiares de EII y de ECe.

	Total (N (%))	EC (N (%))	CU (N (%))	CI (N (%))	p[*]	OR (IC95%)
Fumadores	37 (19,2)	19 (26,4)	16 (13,9)	2 (33,3)	0,063/0,033	2,218 (1,054 - 4,668)
Ex fumadores	34 (17,6)	11 (15,3)	21 (18,3)	2 (33,3)	0,362/0,598	1,239 (0,558 - 2,750)
Antecedentes familiares de EII **	21 (13,6)	6 (10,5)	15 (16,1)	0	0,343/0,337	0,612 (0,223 - 1,680)
Antecedentes familiares de enfermedad celíaca **	1 (0,6)	1 (1,8)	0	0	0,368/0,380	-
* EC vs. CU vs. CI / EC vs. CU. OR entre EC y CU						
** N válido: 154 = 57/93/4						

Tabla 15. Hábito tabáquico y antecedentes familiares de EII y de enfermedad celíaca según tipo de EII.

Los pacientes con antecedentes familiares de EII debutaron con la EII a los 37,9 años, y los que no presentaban antecedentes familiares de EII debutaron con la EII a los 37,6 años, sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos ($p > 0,754$). El 4,3% del total de los varones con EII (4/94) y el 17,2% del total de las mujeres con EII (17/99) presentaban antecedentes familiares de EII, con diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,011$). Todos los pacientes con antecedentes familiares de EII eran de raza blanca, y 19 de los pacientes con antecedentes familiares de EII eran no fumadores.

Sólo 1 paciente refirió presentar antecedentes familiares de ECe, se trata de una mujer de raza árabe no fumadora con una EC cólica de debut a los 40 años de edad.

Del total de pacientes con EC, el 43,1% presentan enfermedad ileal y el 37,5% enfermedad ileocólica. En el 73,6% (53 pacientes) la EC presentó un comportamiento inflamatorio (Montreal B1), en el 16,7% (12 pacientes) fue estenosante (Montreal B2) y tuvo un comportamiento penetrante (Montreal B3) en el 9,7% (Montreal B3).

Del total de los pacientes con CU, el 42,9% presentan colitis extensa. De los 6 pacientes con CI, 3 presentaban colitis extensa, 1 afectación de recto y sigma y 2 afectación aislada de ciego y colon ascendente. Se resumen en las tablas 16 y 17 las características de localización de la EII tanto para la EC como para la CU.

		EC
Ileal L1	N	31
	%	43,1%
Colónica L2	N	11
	%	15,3%
Ileocólica L3	N	27
	%	37,5%
L1+L4	N	1
	%	1,4%
L3+L4	N	2
	%	2,8%
Total	N	72
	%	100,0%

Tabla 16. Localización de la enfermedad de Crohn en la población de estudio.

		CU
Proctitis E1	N	27
	%	23,5%
Colitis izquierda E2	N	39
	%	33,9%
Colitis Extensa E3	N	49
	%	42,6%
Total	N	115
	%	100,0%

Tabla 17. Localización de la colitis ulcerosa en la población de estudio.

Presentaron enfermedad perianal 18 pacientes (9,3%), fundamentalmente en pacientes con EC (12 pacientes, siendo el 16,7% del total de los pacientes con EC), aunque también apareció en 5 pacientes con CU (en el 4,3% del total de los pacientes con CU) y en 1 paciente con CI, siendo por tanto más la enfermedad perianal más frecuente en el grupo de pacientes con EC, con diferencia estadísticamente significativa según se muestra en la tabla 18. De los 5 pacientes con CU que presentaban enfermedad perianal, 2 de ellos presentaban fístulas complejas. El paciente con colitis indeterminada y enfermedad perianal presentaba una fístula compleja. De los 13 pacientes con EC y enfermedad perianal, 11 de ellos presentaban fístulas complejas.

	Total (N (%))	EC (N (%))	CU (N (%))	CI (N (%))	p*	OR (IC 95%)
Enfermedad perianal	18/193 (9,3)	12/72 (16,7)	5/115 (4,3)	1/6 (16,7)	0,016 / 0,004	4.400 (1,480 - 13,082)
* EC vs. CU vs. CI / EC vs. CU. OR entre EC y CU						

Tabla 18. Enfermedad perianal según tipo de enfermedad.

Fue necesaria la realización de cirugía intestinal durante la evolución de la EII en 7 pacientes: 4 con EC (2,1% del total de pacientes) y 3 con CU (1,6%). De estos 7 pacientes con resección intestinal, 4 son mujeres y 3 son varones. Todos los pacientes intervenidos son de raza blanca. De los pacientes intervenidos, sólo 1 era fumador, 3 de ellos (2 con CU y 1 con EC ileocólica) tenían antecedentes familiares de EII y ninguno de ellos presentaba antecedentes familiares de ECe. Los pacientes con CU precisaron cirugía por complicaciones de un brote agudo grave corticorresistente. Entre los pacientes con EC que precisaron cirugía intestinal, las causas fueron: 1 paciente con EC ileal con fístula enterocutánea tras drenaje percutáneo de un absceso intraabdominal, 1 paciente con EC ileal penetrante y absceso intraabdominal, 1 paciente con EC ileal estenosante sintomática, y 1 paciente con EC cuyo diagnóstico fue tras estudio histológico de pieza de hemicolectomía derecha en una cirugía de urgencia por dolor abdominal.

En la tabla 19 se resumen los tratamientos empleados en los pacientes recogidos en el estudio. En general, se empleó mayor número de fármacos diferentes en la EC que en la CU, con diferencia estadísticamente significativa. El empleo de azatioprina y de adalimumab fue mayor en la EC que en la CU, con diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

	Total (N (%))	EC (N (%))	CU (N (%))	CI (N (%))	p*
5ASA	173 (89,6)	54 (75,0)	114 (99,1)	5 (93,3)	<0,001 / <0,001
Corticoides sistémicos	121 (62,7)	44 (61,1)	75 (65,2)	2 (33,3)	0,285 / 0,570
Azatioprina	64 (33,2)	41 (56,9)	22 (19,1)	1 (16,7)	<0,001 / <0,001
6 mercaptopurina	3 (1,6)	2 (2,8)	1 (0,9)	0	0,555 / 0,560
Metotrexato	5 (2,6)	4 (5,6)	1 (0,9)	0	0,134 / 0,073
Infliximab	16 (8,3)	9 (12,5)	6 (5,2)	1 (16,7)	0,160 / 0,074
Adalimumab	16 (8,3)	14 (19,4)	2 (1,7)	0	<0,001 / <0,001
CysA	4 (2,1)	0	3 (2,6)	1 (16,7)	0,057 / 0,286
Nº de fármacos empleados	2,08±1,0	2,33±1,1	1,95±0,93	1,67±1,21	0,022 / 0,013
Media ± desviación típica.	2 (1-3)	2 (1,25-3)	2 (1-2)	1 (1-2,5)	0,011 / 0,007
* EC vs. CU vs. CI / EC vs. CU. OR entre EC y CU. El número de tratamientos EC vs CU tiene un OR de 0,677, con IC 95% de 0,501-0,917.					

Tabla 19. Tratamientos empleados según tipo de EII.

Se evaluaron los factores diferenciadores entre los pacientes con EC frente a los que padecen CU, cuyos resultados se muestran en las tablas 20 y 21. En el análisis univariante no se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto a los antecedentes familiares de EII ni en cuanto a la presencia de AATGt o de HLA positivo ni a la presencia de datos en la biopsia sugestivos de algún grado de Marsh; sí se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la edad, el estatus de fumador, la enfermedad perianal y el número de tratamientos (tabla 20). Con las variables en las que se ha obtenido diferencias estadísticamente significativas en el análisis univariante se realiza un modelo de análisis multivariante de regresión logística

binaria condicional por el método de pasos sucesivos hacia delante (stepwise forward) en el univariante; no se tienen en cuenta para este modelo la variable Marsh por el tamaño muestral y la variable IgA ya que produce un efecto de colinealidad que altera los valores de OR que impiden su interpretación. En el análisis multivariante se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto a la edad y el número de tratamientos, estando en el límite de la significación el tabaco y la enfermedad perianal (tabla 21).

	B	OR	IC95%	p
Edad (años)	0,038	1,039	1,016- 1,062	0,001
Sexo (Varones vs. Mujeres)	0,577	1,781	0,982- 3,230	0,057
Fumador actual (No vs. Sí)	0,797	2,218	1,054- 4,668	0,036
Antecedente Familiar de EII (No vs. Sí)	0,491	1,635	0,595- 4,490	0,340
Enfermedad perianal (No vs. Sí)	-1,482	0,227	0,076- 0,676	0,008
Nº de tratamientos	-0,389	0,677	0,501- 0,917	0,012
Marsh (No vs. Sí) (solo en 12 pacientes)	2,197	9,000	0,563- 143,8	0,120
IgA (Disminuida vs. Normal)	21,613	-	-	1,000
AATGt (Negativa vs. Positiva)	0,359	1,432	0,254- 8,060	0,684
HLA (Negativa vs. Positiva)	-1,322	0,267	0,024- 3,020	0,286
Biopsia de duodeno (No vs. Sí)	-0,863	0,422	0,129- 1.384	0,155

Tabla 20. Análisis univariante de factores asociados a enfermedad de Crohn vs. colitis ulcerosa.

	B	OR	IC95%	p
Edad (años)	0,039	1,040	1,016- 1,065	0,001
Sexo (Varones vs. Mujeres)	-	-	-	0,254
Fumador actual (No vs. Sí)	0,778	2,178	0,984- 4,819	0,055
Enfermedad perianal (No vs. Sí)	-1,016	0,362	0,115- 1,142	0,083
Cirugía (No vs. Sí)	-	-	-	0,731
Nº de tratamientos	-0,354	0,702	0,507- 0,971	0,032
Biopsia de duodeno (No vs. Sí)	-	-	-	0,530

Tabla 21. Análisis multivariante de factores asociados a enfermedad de Crohn vs. colitis ulcerosa.

3. CRIBADO DE ENFERMEDAD CELÍACA

De los 193 pacientes analizados, se obtiene determinación de IgA en 173 (69 pacientes con EC, 98 con CU y 6 con CI); de estos, sólo 4 pacientes (2,3%) presentaban IgA disminuida respecto a los valores de referencia del laboratorio. Estos 4 pacientes con IgA disminuida correspondían todos a pacientes con EC (lo que supone el 5,8% de los pacientes con EC), con diferencia estadísticamente significativa ($p=0,028$ comparando pacientes con EC vs. CU; $p=0,024$ comparando pacientes con EC vs. CU vs. CI). Los pacientes con IgA dentro de los valores normales presentaban una edad media al diagnóstico de la EII de 38,65 años y los pacientes con IgA disminuida presentaban una edad media al diagnóstico de 26,50 años ($p=0,091$). De los 4 pacientes con IgA disminuida, 3 eran varones, 3 de raza blanca y 1 de raza hispana, 3 de ellos no presentaban antecedentes familiares de ECe y en uno de ellos este dato se desconocía y ninguno de ellos fue sometido a cirugía intestinal. Además, 3 de

los pacientes con valores de IgA disminuida eran no fumadores, y 1 de ellos, fumador.

Se obtiene determinación de AATGt en 65 pacientes con EC, 92 pacientes con CU y 6 pacientes con CI. En todos los pacientes se determinaron los AATGt tipo IgA excepto en los 4 pacientes con IgA disminuida, en los que se determinó la presencia de AATGt tipo IgA de alta sensibilidad y/o tipo IgG. Presentaron AATGt positivos 6 pacientes, lo que supone el 3,7% de los pacientes en los que se determinó (6/163); todos los pacientes con AATGt positivos presentaban niveles de IgA normales. La edad media al diagnóstico de la EEI en los pacientes con AATGt positivos fue de 33,33 años, mientras que la edad media de diagnóstico de EII en los pacientes con AATGt negativos fue de 37,74 años ($p=0,540$). De los 6 pacientes con AATGt positivos, 5 son mujeres y 1 es varón y en cuanto a la raza, 5 son de raza blanca y 1 de raza hispana. De los 6 pacientes con AATGt positivos, 4 de ellos eran no fumadores, 1 de ellos fumador y en 1 de ellos este dato no se recogió en la historia clínica. Dos de los pacientes con AATGt positivo tienen antecedentes familiares de EII, y ninguno de ellos presentaba antecedentes familiares de ECe. En cuanto al tipo de EII, 2 de los pacientes con AATGt positivos presentaban EC, y los otros 4 pacientes presentaban CU, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la positividad de los AATGt entre los pacientes con EC, CU y CI ni entre los pacientes con EC y CU. Ninguno de los pacientes con AATGt positivos presentaban enfermedad perianal ni fueron sometidos a cirugía intestinal. En la tabla 22 se resumen los resultados de la determinación de IgA y de AATGt en la población de estudio.

	Total (N (%))	EC (N (%))	CU (N (%))	CI (N (%))	p[*]	OR (IC 95%)
IgA disminuida (N válido = 173/ 69/ 98/ 6)	4 (2,3)	4 (5,8)	0	0	0,024 / 0,028	-
AATGt Positivo (N válido = 163/ 63/ 88/ 6)	6 (3,7)	2 (3,1)	4 (4,3)	0	0,730 / 0,999	0,698 (0,124 - 3,931)
* EC vs. CU vs. CI / EC vs. CU. OR entre EC y CU.						

Tabla 22. Resultados de determinación de los AATGt en la población de estudio.

Se realizó determinación del HLA para la ECe en 13 pacientes: 7 pacientes con EC, 6 pacientes con CU y en ningún paciente con CI, siendo positivo en 5 pacientes con EC y en 3 pacientes con CU, no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos ($p=0,635$). Se realizó estudio genético en todos los pacientes con AATGt positivo (6 pacientes), aunque también se determinó en algunos pacientes con AATGt negativo. En la tabla 23 se resumen los resultados de la determinación del HLA para ECe en función del tipo de EII. La edad media al diagnóstico de EII en los pacientes con HLA positivo para la ECe es de 32 años, y la de los pacientes con HLA negativo, de 30,4 años ($p=1$). De los 8 pacientes con HLA positivo para ECe, 3 son varones y 5 son mujeres, y en cuanto a la distribución por raza, 5 son de raza blanca, 2 de raza hispana y 1 de raza árabe. Respecto al hábito tabáquico, 6 de los pacientes con HLA positivo para ECe son no fumadores, 1 es fumador y en 1 se desconocía este hábito. En 7 de los 8 pacientes con HLA para

la ECe positivo no existían antecedentes familiares de EII ni de ECe, y no se realizó cirugía intestinal en ninguno de los pacientes con HLA para ECe positivo. En 6 de los 8 pacientes con HLA para ECe positivo el valor de IgA es normal, en 1 de ellos los valores de IgA estaban disminuidos y en 1 de ellos el valor de IgA era desconocido. De los pacientes con AATGt positivo, 5 presentaban HLA para ECe positivo, 2 de ellos con EC y 3 con CU.

	Total (N (%))	EC (N (%))	CU (N (%))	CI (N (%))	p[*]
HLA celíaca positivo (N válido = 13/ 7/ 6/ 0)	8 (61,5)	5 (62,5)	3 (37,5)	-	- / 0,635
* EC vs. CU vs. CI / EC vs. CU. OR de HLA 4,818, con IC 95% 0,569-40,766.					

Tabla 23. Resultados de determinación de HLA para enfermedad celíaca en función del tipo de EII.

Se realizó biopsia duodenal a 6 pacientes por presentar AATGt positivos, 4 de los cuales presentaban CU (2 con proctitis ulcerosa y 2 con colitis extensa, y todos en tratamiento con 5ASA oral y/o tópico) y los dos restantes padecían EC (1 con EC colónica y 1 con EC ilecolónica, ambos en tratamiento con azatioprina). En 2 de los 6 pacientes a los que se realizó biopsia duodenal, esta fue normal, y 4 pacientes presentaban resultados histológicos compatibles con ECe. De entre estos, 3 pacientes padecían CU y 1 EC. En dos de ellos, con histología Marsh 1, se excluyó la presencia de HP y se comprobó respuesta a dieta sin gluten. Según estos datos, 4 de los 163 pacientes en los que se realizó cribado de ECe (2,45%) presentaban datos serológicos e histológicos de ECe. Las características clínicas de los pacientes con ECe se muestran en la tabla 24.

En la tabla 25 se recogen las características clínicas de los pacientes con AATGt positivo pero con biopsia duodenal normal.

	CASO 1	CASO 2	CASO 3	CASO 4
Sexo	Hombre	Mujer	Mujer	Mujer
Raza	Caucásica	Caucásica	Caucásica	Caucásica
Edad al diagnóstico	34	40	32	26
Tabaquismo	No	No	No	No
AF EII	No	No	Sí	Sí
AF ECe	No	No	No	No
Tipo EII*	Enfermedad de Crohn L2B1A2	Colitis ulcerosa E1	Colitis Ulcerosa E1	Colitis Ulcerosa E3
Tratamiento mantenimiento	Azatioprina	5ASA	5ASA	5ASA
IgA	Normal	Normal	Normal	Normal
AATGt	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
HLA	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
Tipo HLA	HLA DQ8 (DR4-DQ8)	HLA DQ2 (DR7-DQ2)	HLA DQ8 (DR4-DQ8)	HLA DQ2 (DR7-DQ2)
Histología duodenal **	Marsh 3b	Marsh 3c	Marsh 1	Marsh 1
AF: Antecedentes familiares * Según clasificación de Montreal ** Según clasificación de Marsh-Oberhuber.				

Tabla 24. Características clínicas de los pacientes con enfermedad celíaca.

	CASO 1	CASO 2
Sexo	Mujer	Mujer
Raza	Hispana	Caucásica
Edad al diagnóstico	53	15
Tabaquismo	No	No
AF EII	No	No
AF ECe	No	No
Tipo EII*	Colitis Ulcerosa E3	Enfermedad de Crohn L3B1A1
Tratamiento mantenimiento	5ASA	Azatioprina
IgA	Normal	Normal
AATGt	Positivo	Positivo
HLA	Negativo	Positivo
Tipo HLA	-	HLA DQ2 (DR7-DQ2/ DR5-DQ7)
Histología duodenal **	Normal	Normal
AF: Antecedentes familiares * Según clasificación de Montreal ** Según clasificación de Marsh-Oberhuber.		

Tabla 25. Características clínicas de los pacientes con AATGt positivo y biopsia duodenal normal.

4. DIFERENCIAS ENTRE PACIENTES CON Y SIN ENFERMEDAD CELÍACA

Se establecieron dos grupos para comparación, el primer grupo formado por los pacientes con EII sin ECe, que incluyen a 189 pacientes, y un segundo grupo que incluye pacientes con EII y con ECe diagnosticada, con 4 pacientes. Los resultados de la comparación entre pacientes con y sin ECe se resumen en la tabla 26.

Además, en el grupo de pacientes estudiado se realizó biopsia duodenal a otros 6 pacientes por otros motivos, entre los que se encuentra el despistaje de enfermedad de Crohn de afectación duodenal. En total, sumando los pacientes con sospecha de ECe y a los que se realizó biopsia duodenal por otros motivos, se obtuvieron biopsias duodenales de 12 pacientes (10 mujeres y 2 varones; 11 pacientes de raza caucásica y 1 de raza hispana), con edad media de 41,25 años. De los 12 pacientes sometidos a biopsia duodenal, 9 eran no fumadores, 2 eran fumadores y en 1 de ellos se desconocía este dato. En 9 de los pacientes en los que se realizó biopsia duodenal había antecedentes familiares de EII. En 11 pacientes en los que se realizó biopsia duodenal no existían antecedentes familiares de ECe, mientras que en 1 paciente este dato se desconocía.

	No ECe	ECe	p	OR (IC95%)
Edad (años)	39,0±15,1	33,0±5,8	0,125	-
Sexo				
Varón	93	1	0,622	2,906 (0,297-28,444)
Mujer	96	3		
Fumador actual	153	3	0,576	0,706 (0,071-6,985)
Antecedentes familiares EII	19	2)	0,090	0,145 (0,019-1,091)
Antecedentes familiares ECe	1	0	0,999	-
Enfermedad perianal	18	0	0,999	-
Cirugía (no EBA)	7	0	0,999	-
IgA normal	165	4	0,999	-
AATGt (Positivo)	2	4	<0,001	0,333 (0,108-1,034)
HLA Celíaca (positivo)	4	4	0,263	0,999 (0,034-29,807)
Tipo de enfermedad				
EC	71	1	0,999	1,902 (0,194-18,462)
CU	112	3		
5ASA	169	4	0,999	-
Corticoides sistémicos	119	2	0,630	0,588 (0,081-4,269)
Azatioprina	63	1	0,999	0,667 (0,068-6,539)
6 mercaptopurina	3	0	0,999	-
Metotrexato	5	0	0,999	-
Infliximab	16	0	0,999	-
Adalimumab	16	0	0,999	-
CysA	4	0	0,999	-
Nº de tratamientos				
0	1	0	0,904	-
1	58	2		
2	76	1		
3	35	1		
4	15	0		
5	4	0		
Nº de tratamientos				
Media ± desviación típica	2,1 ± 1,0	1,8 ± 1,0	0,505	-
Mediana (p25-p75)	2,0 (1,0-3,0)	1,5 (1,0-2,75)	0,514	-

Tabla 26. Diferencias entre pacientes con y sin enfermedad celíaca.

De los 12 pacientes en los que se realizó biopsia duodenal, 7 presentaban EC y 5 de ellos padecían CU. Los resultados histológicos en los pacientes a los que se realizó biopsia duodenal se resumen en la tabla 27. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con EC y con CU ($p=0,216$).

			RESULTADO BIOPSIA DUODENAL									TOTAL
			Normal	Marsh 1	Marsh 2	Marsh 3a	Marsh 3b	Marsh 3c	Marsh 4	Crohn	Otras	
T I P O D E E I I	E C	Recuento	3	0	0	0	1	0	0	2	1	7
		% según el tipo de EII	42,9%	0,0%	0,0%	0,0%	14,3%	0,0%	0,0%	28,6%	14,3%	100,0 %
		% según el resultado de la biopsia duodenal	60,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0 %	0,0%	0,0%	100,0 %	100,0 %	58,3%
	C U	Recuento	2	2	0	0	0	1	0	0	0	5
		% según el tipo de EII	40,0%	40,0%	0,0%	0,0%	0,0%	20,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0 %
		% según el resultado de la biopsia duodenal	40,0%	100,0 %	0,0%	0,0%	0,0%	100,0 %	0,0%	0,0%	0,0%	41,7%
TOTAL		Recuento	5	2	0	0	1	1	0	2	1	12
		% según el tipo de EII	41,7%	16,7%	0,0%	0,0%	8,3%	8,3%	0,0%	16,7%	8,3%	100,0 %

Tabla 27. Resultados histológicos de las biopsias duodenales realizadas.

DISCUSIÓN

Tanto la ECe como la EII constituyen importantes problemas sanitarios, la ECe por su elevada prevalencia y ambas entidades por su morbilidad y las complicaciones tanto a corto como a largo plazo derivadas de una falta o retraso del diagnóstico o un inadecuado control médico. Al ser ambas enfermedades con un trasfondo autoinmune, las dos asocian otras enfermedades de origen autoinmune. De hecho, entre un 15-30% de los pacientes con ECe tienen asociada una enfermedad autoinmune (cifras superiores a las presentes en la población general, en torno al 3%), relacionado entre otros factores con la edad al diagnóstico y con el tiempo de exposición al gluten³.

Existen datos contradictorios respecto a la asociación de EII y ECe. Algunos grupos de trabajo han demostrado asociación entre ambas^{34-37,109-125}, y de hecho, se menciona la posible asociación de ECe y EII en distintas guías clínicas y textos de consulta^{3,30}. Sin embargo, otros grupos rechazan dicha asociación^{107,136}.

En este trabajo se pretende estudiar la prevalencia de ECe en pacientes con nuevo diagnóstico de EII. Para ello, se realiza un estudio observacional transversal retrospectivo en el cual se evaluaron los pacientes diagnosticados de EII en la Sección de Aparato Digestivo del Hospital Infanta Sofía (situado en la localidad de San Sebastián de los Reyes, perteneciente a la Comunidad Autónoma de Madrid) desde febrero de 2008 hasta mayo de 2012. Este centro, que fue inaugurado en febrero de 2008, se encuentra incluido en el grupo de centros hospitalarios de complejidad media y engloba un área de 303.919 habitantes (según el censo del año 2010), pertenecientes a 53 municipios de la zona norte de la Comunidad de Madrid¹⁶¹, tal y como queda reflejado en el mapa de la figura 12.



Figura 12. Área sanitaria del Hospital Infanta Sofía (extraído de www.madrid.org)

El diagnóstico de EII se realizó según la práctica clínica habitual, mediante la evaluación clínica, realización de pruebas analíticas, endoscópicas y radiológicas y mediante la evaluación histopatológica de las muestras obtenidas con las biopsias endoscópicas, siguiendo los criterios diagnósticos habituales de Lennard-Jones y empleando la clasificación de Montreal^{44,87,90}. Se decidió incluir en el estudio los pacientes con diagnóstico *de novo* de EII por varios motivos: en primer lugar, porque en múltiples ocasiones el cribado de ECe se realiza durante el estudio del síndrome clínico por el que consulta el paciente previo al diagnóstico de EII, sobre todo en los pacientes con EC, en los cuales el síntoma índice suele ser con mayor frecuencia la diarrea, pero que también pueden presentar anemia ferropénica, pérdida de peso, dolor abdominal o síntomas de malabsorción^{31,49,162,163} y en segundo lugar, para intentar evitar en la medida de

lo posible la influencia de fármacos inmunosupresores y biológicos que pudieran interferir en la evolución de la ECe.

En la Sección de Aparato Digestivo del Hospital Infanta Sofía se estableció un protocolo para el cribado de la ECe en pacientes con EII. Según este protocolo, a los pacientes en los que no se hacía cribado de ECe durante el proceso diagnóstico de EII (mayoritariamente, pacientes con CU que no presentaban clínica –por ejemplo, rectorragia- que hiciera descartar inicialmente una ECe) se les realizaba determinación de AATGt y niveles de IgA tras el diagnóstico de la EII usando las técnicas disponibles en el hospital, repitiendo la determinación de AATGt a los 3-6 meses si los resultados eran indeterminados siempre y cuando no estuvieran en tratamiento con inmunosupresores. Se determinaban niveles de AATGt y no otros anticuerpos según las recomendaciones de las distintas guías clínicas existentes debido a su elevada sensibilidad y especificidad (sensibilidad de hasta 90-98% y especificidad de hasta 94-97%) y se determinaron también niveles de IgA puesto que existe una elevada asociación de la ECe con el déficit de IgA^{3,14,30,49}. Se evitó la determinación de AATGt durante el tratamiento con corticoides o inmunosupresores para evitar falsos negativos³¹.

Al ser un estudio retrospectivo, los datos se obtuvieron de la revisión de las historias clínicas, que en el Hospital Infanta Sofía se encuentran en soporte electrónico mediante el programa informático SELENE, de la compañía Siemens. Se recogieron datos demográficos y acerca del tipo de EII según se describe en el apartado correspondiente, así como los valores de IgA y AATGt, determinación de HLA, realización de biopsia duodenal y resultados histológicos.

1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES Y DE LA EII

Se recogieron de forma retrospectiva 193 pacientes con nuevo diagnóstico de EII en el periodo entre febrero 2008 y mayo 2012. Se diagnosticó EC en el 37,3% de los pacientes (72/193), con una edad media al diagnóstico de $33,9 \pm 13,2$ años; CU en el 59,6% de los pacientes (115/193) con una edad media de $41,5 \pm 15,1$ años al diagnóstico y 6/193 pacientes (3,1%) fueron diagnosticados de CI, con una edad media de $46,8 \pm 18,6$ años al diagnóstico. La ratio CU/EC en la serie que se presenta es de 1,6. La edad media de diagnóstico de EC era significativamente más baja que la de los pacientes con CU y CI evaluados de forma conjunta ($p=0,001$) y que la de los pacientes con CU ($p=0,002$), dato que coincide con los de otras observaciones publicadas previamente^{44,164-166}. En un estudio epidemiológico llevado a cabo en el Hospital Universitario Fundación de Alcorcón, en el que se estudiaba la incidencia de EII en dicha población (aproximadamente 213.587 habitantes) entre los años 2003-2005, se diagnosticaron 69 casos de EII, de los cuales el 50,7% (35/69) tenían EC, con una edad media al diagnóstico de $31,02 \pm 10,76$ (rango 17-73), el 47,8% (33/69) de los pacientes tenían CU con una edad media al diagnóstico de $39,91 \pm 16,54$ años (rango 26-77), y el 1,5% de los pacientes (1/69) fue diagnosticado de CI; la edad media al diagnóstico de EC era significativamente inferior a la de los pacientes con CU ($p<0,01$), y la ratio CU/EC obtenida en este estudio fue de $0,94^{166}$. Si comparamos estos datos con los de la tesis presentada, en el área del Hospital Infanta Sofía se observa un menor número de casos de EC y un mayor número de casos de CU y CI, con una edad al diagnóstico de la EC y de la CU discretamente más elevada, aunque en ambos casos, la edad al diagnóstico de la EC era significativamente inferior a la de los pacientes con CU. Estas diferencias se pueden deber tanto a que la población del área del Hospital Infanta Sofía es ligeramente superior a la del Hospital Universitario Fundación de

Alcorcón como a que en esta tesis presentada se han estudiado los pacientes diagnosticados a lo largo de 4 años y dos meses, frente a los 2 años y 6 meses estudiados en el área perteneciente al Hospital Universitario Fundación de Alcorcón. En un estudio epidemiológico similar llevado a cabo por Arín Letamendia et al. en la Comunidad Foral de Navarra (569.628 habitantes) entre los años 2001-2003 se diagnosticaron 288 casos de EII (176 CU, 102 EC y 10 CI), con edad media de inicio de los casos de EC (34,99 años) más temprana que la de los casos de CU (41,54 años)¹⁶⁵. Los datos de este estudio se aproximan más a los presentados en esta tesis tanto respecto a los porcentajes de EC, CU y CI diagnosticados como en relación a la edad media al diagnóstico.

La comparación entre pacientes con EC y CU por grupos de edad al diagnóstico se encuentra limitada por el bajo número de pacientes en alguno de los grupos. Pese a este hecho, se observa que la incidencia de EC es mayor que la de CU en los pacientes con edad entre 15-24 años, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Además, se observa una tendencia a que los pacientes con EC debuten a una edad más temprana, y a que los nuevos diagnósticos de EC disminuyan con la edad, al contrario de lo que ocurre en la CU, cuya incidencia parece aumentar con la edad en el grupo de pacientes estudiado. La mayor incidencia de CU en el grupo estudiado se da entre los 25 y 34 años, sin observar un segundo pico de incidencia en los pacientes mayores de 55 años que describen otros autores^{44,165,166}, quizás por el número de pacientes incluidos en la serie que se presenta.

La ratio varón/mujer es de 0,95 de forma global, 1,32 para la EC, 0,74 para la CU y 2 para la CI. La distribución por sexos en cuanto a la EC y la CU es similar a la obtenida en un estudio epidemiológico realizado en otra zona de la Comunidad Autónoma de Madrid por Lopez-Serrano et al.¹⁶⁶, con ratio varón/mujer de 1,28 para la EC y de 0,7 para la CU y similar a la obtenida para la

EC (ratio varón/mujer de 1,22) por Arín Letamendia et al. pero diferente a la ratio varón/mujer obtenida en esa publicación tanto para la CU (ratio varón/mujer 1,22), como para la CI (ratio varón/mujer de 1) o respecto a la EII global (ratio varón/mujer de 1,22)¹⁶⁵. Los resultados obtenidos en la serie de pacientes estudiada en esta tesis son también diferentes a los obtenidos en series previas, en los que se mostraba que la EC era más frecuente en mujeres y la CU en varones^{44,66}. Una posible explicación es la posible influencia de factores medioambientales (puesto que en ambas áreas de la Comunidad de Madrid se obtienen valores similares), factores hormonales o cambios en el patrón de fumador de acuerdo al sexo.

La mayoría de los pacientes del estudio son de raza caucásica (93,3% de los pacientes incluidos), perteneciendo a la raza hispana el 2,6% (5 pacientes) y a la raza árabe el 4,1% de los pacientes, sin existir diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos. Sin embargo, múltiples estudios muestran mayor incidencia de EII en algunos grupos poblacionales como la raza caucásica y menor incidencia en otros grupos como la raza asiática⁴⁴. En este trabajo presentado no se observa diferencia estadísticamente significativa entre los distintos grupos probablemente por el bajo número de pacientes de raza hispana y árabe incluidos.

Se observa mayor frecuencia de pacientes fumadores en el grupo de EC respecto al grupo de CU, con diferencia estadísticamente significativa ($p=0,033$), datos que concuerdan con los de otras publicaciones, y con los atribuyen al tabaco un efecto favorecedor para el desarrollo de EC^{44,90,105}. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de EC, CU y CI (sin diferenciar por sexo) respecto a los pacientes exfumadores, antecedentes familiares de EII ni antecedentes familiares de ECe. Tampoco se demostró diferencia en cuanto a la edad de debut de la EII entre los pacientes con y sin

antecedentes familiares de EII. Estos datos podrían indicar que en la población de estudio quizás estos factores no tengan tanta influencia en el desarrollo de la EII. Sin embargo, en el grupo poblacional estudiado, la presencia de antecedentes familiares de EII sí puede tener influencia en cuanto al sexo, siendo más frecuente encontrar antecedentes familiares de EII en mujeres con EII que en varones ($p=0,011$), pudiendo indicar que en el sexo femenino los factores genéticos/hereditarios podrían tener más influencia para el desarrollo de EII. El que haya más pacientes de raza blanca con antecedentes familiares de EII puede deberse a que en la población estudiada el número de pacientes de raza blanca es muy superior al de pacientes de otras razas. De los 193 pacientes estudiados, sólo se pudo determinar la presencia de antecedentes familiares de ECe en una paciente, que presentaba en el cribado AATGt negativos, y a la que se le realizó el estudio genético por los antecedentes personales, con resultado positivo (HLA DR3-DQ2).

En los pacientes con EC, la localización más frecuente es la ileal (43,1%), seguida de la ileocólica, y la EC tuvo un comportamiento inflamatorio en la mayoría de los pacientes (73,6%). Estos datos concuerdan con los presentados en distintos estudios, en los que más de 2/3 de los pacientes presentan afectación ileal e ileocólica, siendo al diagnóstico el comportamiento inflamatorio el más frecuente al diagnóstico de la enfermedad^{44,81-83}, aunque con cifras discretamente superiores a las mostradas en otros estudios realizados en España¹⁶⁷. En el grupo de pacientes estudiado con CU, la mayoría (42,6%) presentan una colitis extensa (E3) según la clasificación de Montreal; en otros estudios realizados en España predomina sin embargo la colitis izquierda (E2)¹⁶⁷. En cuanto a la enfermedad perianal, estaba presente en el 9,3% de los pacientes de esta serie, la mayoría de ellos con EC, con diferencia estadísticamente significativa, aunque también aparece en 5 pacientes con CU

(lo que supone el 4,3% de los pacientes con CU). De los 13 pacientes con enfermedad perianal y EC, la mayoría (11 de ellos) presentaban fístulas complejas, y de los 5 pacientes con enfermedad perianal y CU, 2 presentaban fístulas complejas; además, el paciente con CI y enfermedad perianal presentaba enfermedad perianal compleja. Es importante destacar que, aunque en la CU no suele presentarse enfermedad perianal compleja, hasta en el 18% de los casos según distintas series los pacientes con CU pueden presentar este tipo de patología⁸⁶. En los casos de CU con enfermedad perianal, se verificó el diagnóstico de CU revisando la historia clínica, las pruebas complementarias realizadas y las muestras histológicas, se descartaron otras causas que pudieran producirla y se trataron según las recomendaciones de tratamiento de la enfermedad perianal para la EC.

El tratamiento más empleado en la evolución de la EII de forma global fueron los 5ASA, seguidos de los corticoides, principalmente porque los 5ASA son el tratamiento de elección en la CU y el número de pacientes con CU en esta serie es mayor que el número de pacientes con EC. En esta serie de pacientes, los 5ASA se emplearon significativamente más en pacientes con CU y con CI que pacientes con EC ($p=0,001$, EC vs. CU vs. CI y EC vs. CU), aunque también se emplearon 5ASA en la EC. El empleo de 5ASA en la EC no ha demostrado ser eficaz en distintos estudios pero sí puede tener cierto efecto beneficioso en pacientes con EC colónica o para evitar la recurrencia postquirúrgica en pacientes sin otros factores de mal pronóstico^{168,169}; a pesar de esto, y por su bajo perfil de efectos secundarios, el tratamiento con 5ASA es empleado con relativa frecuencia en la práctica clínica habitual en pacientes con EC en algún momento de su evolución¹⁷⁰, tal y como ocurre en la serie presentada. Además, respecto a otros tratamientos utilizados, el empleo de azatioprina fue significativamente superior en los pacientes con EC que con CU y CI ($p=0,001$,

EC vs. CU vs. CI y EC vs. CU). Esto se debe fundamentalmente a que, siguiendo las recomendaciones de las guías clínicas existentes^{96,171}, se empleó la azatioprina en la EC como tratamiento de mantenimiento tras haber conseguido la remisión con otros fármacos, por enfermedad extensa o de mal pronóstico, en pacientes corticodependientes, en combinación con fármacos biológicos, como prevención de la recurrencia postquirúrgica o por presencia de enfermedad perianal. La azatioprina se empleó en la CU fundamentalmente en pacientes corticodependientes, como tratamiento de mantenimiento en los pacientes con brote grave corticorrefractario que habían respondido a ciclosporina o en combinación con fármacos biológicos, y siguiendo las recomendaciones de las guías clínicas existentes⁹⁵. La 6 mercaptopurina se empleó en sustitución de la azatioprina fundamentalmente en pacientes con intolerancia a la misma. Se empleó metotrexato en 4 pacientes con EC y en 1 paciente con CU, sin que se demostraran diferencias estadísticamente significativas probablemente por el bajo tamaño muestral, a pesar de que es un tratamiento que ha demostrado más eficacia en la EC que en la CU^{95,96}. En la serie que se presenta, se trataron con metotrexato 4 pacientes con EC refractarios o intolerantes a tiopurinas o a fármacos biológicos, y se instauró tratamiento con metotrexato a una paciente con CU corticodependiente y resistente a múltiples tratamientos, como intento terapéutico previo a valorar colectomía.

El número de fármacos distintos empleados en la EC fue significativamente superior que en la CU y que en la CI, incluyendo un mayor empleo de adalimumab y, como ya se ha comentado previamente, de azatioprina en la EC. El menor empleo de adalimumab en la CU respecto a infliximab en la CU probablemente se deba a que en las fechas en las que se incluyeron los pacientes de esta serie (entre los años 2010 a 2012), el adalimumab sólo se

podía emplear en la CU como uso compasivo, puesto que la indicación del adalimumab en la CU fue aprobada por la Agencia Europea del Medicamento en febrero de 2012. En el periodo estudiado no se empleó la aféresis en ningún paciente con CU; la ausencia de disponibilidad de este tratamiento en el centro hospitalario puede haber influido en ello. Tampoco se emplearon otros tratamientos biológicos en el periodo estudiado, aunque la paciente con CU que se trató con metotrexato fue tratada posteriormente con golimumab y vedolizumab.

Se realiza un análisis para buscar que factores se asocian a la EC y la CU de manera que sean estadísticamente distintos en ambos grupos. Para ello se construye un modelo de regresión logística en dos pasos, siempre teniendo como variable dependiente EC vs CU. En el análisis univariante, existieron diferencias significativas entre la EC y la CU respecto a la edad (los pacientes con EC presentaron la enfermedad a una edad más temprana que los que padecían una CU), el ser fumador o no (había más pacientes fumadores en el grupo con EC que con CU), la enfermedad perianal (mayor número de pacientes con enfermedad perianal en el grupo con EC que con CU) y el número de tratamientos (mayor número de tratamientos empleados en pacientes con EC).

Las variables significativas estadísticamente en el modelo multivariante son la edad y el número de tratamientos, y en límite de la significación se encuentran el tabaco y la enfermedad perianal. La variable "enfermedad perianal" se relaciona con el número de tratamientos empleados, teniendo más tratamientos los pacientes con enfermedad perianal. Esto hace que en el modelo multivariante se produzca un efecto de interacción en la relación de la variable "enfermedad perianal" con la variable dependiente de "tipo de enfermedad" y al estar también el número de tratamientos en el modelo, la significación pasa a ser "marginamente" significativa, es decir un valor de significación estadística $<0,1$

pero superior a 0,05. Al presentar enfermedad perianal sólo 18 pacientes, esta relación es destacable, pues pese al bajo tamaño de la muestra y a la interacción con el número de tratamientos, se mantiene en valores cercanos a la significación estadística (algunos autores hablan de "tendencia a la significación estadística" con valores $<0,1$). Algo parecido pasa con el tabaco, en este caso parte de la relación viene dada por la enfermedad perianal (fuman más los que no tienen enfermedad perianal) y con el número de tratamientos empleados. En este caso el valor de significación estadística es especialmente cercano a 0,05.

2. CRIBADO DE ENFERMEDAD CELÍACA

Al ser un estudio en condiciones de práctica clínica real, y aún a pesar de existir un protocolo en la Sección de Aparato Digestivo del Hospital Infanta Sofía, se obtiene determinación de IgA en 173 pacientes (39,9% con EC, 56,6% con CU y 3,5% con CI), y se obtuvo determinación de AATGt en 163 pacientes (39,9% con CU, 56,4% con CU y 3,7% con CI). Asimismo, es importante determinar la existencia de déficit de IgA porque hasta el 1-2% de los pacientes con ECe presentan déficit de IgA^{46,172}, y además, se detecta ECe en hasta el 8% de los pacientes con déficit de IgA. Este hecho tiene implicaciones tanto en el cribado como en el seguimiento de la ECe, puesto que los AATGt recomendados y que generalmente se emplean para ello son de tipo IgA. Por tanto, para el cribado de la ECe se recomienda determinación de niveles de IgA y, en pacientes con déficit de IgA se recomienda determinar anticuerpos de tipo IgG para evitar falsos negativos. Tradicionalmente se ha postulado en estos casos la determinación de AGA tipo IgG^{3,14}, pero estudios recientes muestran datos que indican que los AGA tipo IgG parecen tener menos especificidad que los AATGt tipo IgG, siendo éstos actualmente de elección en los casos de déficit de IgA⁴⁶.

En la serie presentada, sólo se detectaron cifras de IgA disminuidas en 4 pacientes, todos ellos con EC, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,028$ comparando pacientes con EC vs. CU; $p=0,024$ comparando pacientes con EC vs. CU vs. CI); por tanto, en el grupo de pacientes estudiado, la presencia de déficit de IgA se relaciona con la EC. Estas observaciones coinciden con lo reflejado por otros autores, que describen una mayor asociación de déficit de IgA con la EII, sin conocerse con claridad la relación fisiopatológica entre ambas entidades, siendo esta asociación mayor en la EC que en la CU¹⁷³⁻¹⁷⁶, tal y como ocurre en la serie presentada. Aunque en la serie que se presenta la edad al diagnóstico de la EII en los pacientes con IgA disminuida es menor que en los pacientes con IgA normal, no existen diferencias significativas entre ambas. En estos 4 casos en los que se detectó un déficit de IgA se empleó la determinación de IgA de alta sensibilidad y si ésta era negativa, se determinaban niveles de IgG y de AATGt tipo IgG. En ninguno de estos 4 pacientes se encontró positividad para AATGt tipo IgA o tipo IgG.

Sólo 6 de los 163 pacientes (3,7%) de esta serie en los que se determinaron los AATGt presentaron positividad para estos anticuerpos, todos ellos con niveles de IgA normales, y siendo 5 de ellos mujeres. La edad de diagnóstico de la EII entre los pacientes con AATGt positivos y negativos no fue diferente ($p=0,540$). El 3,1% de los pacientes con EC y el 4,3% de los pacientes con CU en los que se determinaron AATGt presentaron positividad para los mismos, sin que parezca que el tipo de EII influya en la positividad de los AATGt, limitado por el pequeño tamaño de la muestra de uno de los grupos. Si se compara la prevalencia de AATGt positivos en la población general en España en 2009 (1,33%)¹⁷⁷ con la del grupo de pacientes estudiado en esta tesis, la prevalencia de AATGt positivos fue tres veces superior a la de la población general española; por tanto, en el grupo estudiado sí parece que la presencia de

EII influya en la positividad de los AATGt. No se dispone de datos de prevalencia de AATGt positivos en la población general origen de la muestra para realizar un análisis comparativo al respecto. En los 6 pacientes con EII que presentaban AATGt positivos se realizó la biopsia duodenal como parte del cribado de ECe, diagnosticándose ECe en 4 de ellos. Aunque los test serológicos para la ECe presentan elevada especificidad¹⁷⁸, se ha descrito la presencia de estos AATGt en la EII sin que implique presencia de ECe, por lo que algunos autores plantean dudas sobre la utilidad de los AATGt para el cribado de ECe en pacientes con EII, recomendando realizar el cribado de ECe en este grupo poblacional con AATGt y EMA asociados a la determinación de HLA y a la biopsia duodenal^{43,179,180}. Sin embargo, en la serie de pacientes estudiada, sólo 2 de los 6 pacientes con AATGt positivo resultaron ser falsos positivos. En la serie de pacientes que se presenta hubo 1 paciente con AATGt positivo que también asociaba EMA positivo, y el resultado histológico fue positivo, con lo que la detección de AATGt positivo permitió el diagnóstico de ECe independientemente de la presencia de EMA.

No obstante, la positividad de AATGt en pacientes con EII varía en los distintos estudios. Los porcentajes de AATGt en la población sujeto de estudio en esta tesis son claramente inferiores a las comunicadas en otros trabajos, de tal forma que en un estudio publicado en el año 2011 y realizado en población española (aunque en otra área geográfica diferente), presentaron positividad para AATGt el 27,3% de los pacientes con EC estudiados¹⁸¹ y en otro estudio realizado en pacientes con EC en varias regiones de Italia el 18,5% presentaron positividad para AATGt¹¹⁸. Sin embargo, también hay estudios que muestran frecuencias de AATGt en pacientes con EII menores a las comunicadas en este estudio, tal y como publicaron Bizzaro et al. en el año 2003, con positividad para AATGt en 1 de 100 pacientes con CU y en ninguno de los 70 pacientes con EC

estudiados¹⁵⁹, y Dahele et al. en el año 2001, encontrándose positividad para AATGt en el 2% de los pacientes con EC y con CU estudiados, sin confirmarse la presencia de ECe en ninguno de ellos¹⁸². También hay estudios que muestran que los niveles de AATGt en pacientes con EII no varían. Así, en un estudio prospectivo publicado en 2013 se evaluaron a lo largo de más de dos años las posibles variaciones en los niveles de AATGt en niños con EII frente a un grupo control sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en los niveles de AATGt en los pacientes con EII y en los grupos control, ni encontrar correlación entre los índices empleados para valoración de la actividad de la EII y los niveles de AATGt¹⁸³. En el grupo de pacientes evaluado en esta tesis no se han recogido datos relativos a nuevas determinaciones de AATGt en pacientes con EII sin ECe a lo largo de la evolución de su EII, por lo que no es posible llegar a conclusiones al respecto. La disparidad existente en la literatura en cuanto a las frecuencias de positividad para los AATGt probablemente dependa del tamaño muestral, del área geográfica así como de los kits comerciales empleados.

De los 6 pacientes con AATGt positivos, 4 tienen CU (2 con proctitis y 2 con colitis extensa) y 2 padecen EC (1 EC ileocolónica y 1 EC colon); llama la atención que en estos 6 casos siempre haya afectación colónica independientemente del tipo de EII. Los 2 pacientes con EC recibieron tratamiento con derivados tiopurínicos (azatioprina) para control de su EC y tras el diagnóstico de ECe, mientras que los pacientes con CU realizaron tratamiento de mantenimiento con 5ASA. Asimismo, no se detectaron AATGt positivos en ningún paciente con enfermedad perianal. En la muestra estudiada no se puede llegar a conclusiones significativas respecto a la asociación de EII con el tipo o características de la EII por el bajo tamaño muestral. No existen datos concluyentes en la literatura sobre si la determinación de AATGt en pacientes con EII puede verse influenciada por la actividad o la localización de la

enfermedad. Di Tola et al. establecieron relación entre la presencia y los niveles de AATGt positivos y el área afectada y/o la severidad de las lesiones en pacientes con EC (con correlación positiva entre las puntuación en la escala CDAI y los títulos de AATGt tipo IgA), afirmando que la presencia de AATGt tipo IgA en pacientes con EC estaría más relacionado con la lesión mucosa que con el componente autoinmune de la propia EC⁴³. Sin embargo, otro estudio realizado en población pediátrica no demostró correlación entre la positividad y los niveles de AATGt y la actividad de la EII¹⁸³. En la serie de casos estudiada y que se presenta en esta tesis, teniendo en cuenta que la determinación de AATGt se realizó bien previa al diagnóstico definitivo de la EII bien inmediatamente tras el mismo, probablemente con la enfermedad activa, se confirma la presencia de ECe en el 66,7% de los pacientes (4 de 6) mientras que el 33,3% son falsos positivos. Tanto la existencia de un falso positivo de AATGt como la positividad de AATGt en relación con actividad de la EII podrían explicar que en la serie presentada en la tesis haya una paciente con CU, AATGt positivo, estudio genético negativo y biopsia duodenal normal. En el otro paciente con EC ileocolónica, AATGt positivo, estudio genético positivo y biopsia duodenal normal, el resultado de AATGt positivo podría ser explicado también como un falso positivo de AATGt o positividad de AATGt en relación con la actividad de la EII, aunque también podría tratarse de un paciente con ECe latente o potencial; en este caso, se está realizando un seguimiento de la paciente de cara a un posible futuro desarrollo de ECe, tal y como se recomienda en la literatura existente⁹. No obstante, no parece que la presencia de falsos positivos en la determinación de AATGt en pacientes con EII pudiera suponer un problema para el diagnóstico de ECe, puesto que en la mayoría de los centros se dispone de determinación de HLA para la ECe, de tal modo que si el HLA para la ECe es negativo excluiría la presencia de ECe con un valor

predictivo negativo >99%^{9,21,32,49}, y si es positivo, sería obligado realizar una endoscopia alta con biopsias duodenales para confirmar el diagnóstico de ECe.

Se realizó estudio genético en todos los pacientes con AATGt positivo, aunque también se determinó en varios pacientes con AATGt negativo (7 pacientes: 5 con EC y 2 con CU), en algunos de estos casos por alta sospecha clínica a pesar de AATGt negativos. De los 7 pacientes con AATGt negativos en los que se determinó el HLA para ECe, en 4 de ellos (2 CU y 2 EC), el HLA fue negativo y por eso no se realizó biopsia duodenal, y en los 3 casos con estudio genético para ECe positivo y AATGt negativo (los 3 con EC), los pacientes se negaron a la realización de biopsia duodenal. En total, el estudio genético para la ECe fue positivo en 5/7 pacientes con EC y en 3/6 pacientes con CU en los que se realizó, sin que parezca existir relación con el tipo de EII. Asimismo, la edad de diagnóstico de la EII es similar entre los pacientes con estudio genético positivo para ECe y los que presentan negatividad para el mismo, por tanto, no parece que el presentar un HLA de riesgo para la ECe sea un factor que influya en la edad de aparición de la EII. Aunque el bajo tamaño muestral impide llegar a conclusiones significativas desde el punto de vista estadístico, se observa que la presencia de HLA positivo para la ECe es más frecuente en mujeres y en la raza caucásica. Sí cabe destacar que de los 6 pacientes con AATGt positivo, 5 de ellos presentaban HLA positivo para la ECe. Aunque en 3 pacientes con HLA positivo para ECe y AATGt negativos no se realizara biopsia duodenal, la evolución posterior, una vez controlada la EII, no mostró síntomas o signos sugestivos de la presencia de ECe. Además, hasta el 30% de la población general puede presentar HLA positivo para ECe en ausencia de ECe^{7,14}.

La prevalencia en España de ECe en la población general es de 0,8% según una publicación del año 2009, y 1:370-1:389 en la población adulta^{3,4}, siendo la prevalencia en donantes de sangre sanos en la Comunidad de Madrid

de 1:370 (1:222 si se incluyen los que presentan en la biopsia un estadio Marsh 1)⁸. En pacientes con EII, la prevalencia de ECe es variable según distintas series publicadas, en las que se realizaba el cribado con AATGt, EMA y/o AGA con biopsia duodenal posterior. Así, en un estudio realizado en Italia y publicado en 2005, la prevalencia de ECe en pacientes con EC fue del 18% (5/27 pacientes), y de ellos, 4 presentaban EC colónica o ileocolónica¹¹⁸. En otro estudio publicado por Leeds et al. en el año 2007 se estudiaron 354 pacientes con EII, con un porcentaje de pacientes con ECe de 0,8% (4/354 pacientes), similar a la del grupo control con la que se comparaba; de ellos 2 tienen CU y 2 EC¹¹⁹. En otro estudio llevado a cabo en Grecia, se incluyen 281 pacientes con EC, detectándose únicamente 1 caso de ECe, por tanto, con una prevalencia de 0,36%¹⁸⁴. En el año 2003, Casella et al. publicaron un trabajo en el que se estudiaron 1.711 pacientes con EII (860 con EC y 791 con CU), encontrando una prevalencia de ECe del 0,5% (9/1.711 pacientes), 6 de ellos con CU y los otros 3 con EC¹⁰⁷. En otra serie publicada en el año 2003, la prevalencia de ECe en pacientes con EII era de 0,5% (1/170 pacientes, siendo este un paciente con CU)¹⁵⁹. En un estudio realizado en España y publicado en forma de abstract la prevalencia de ECe fue del 0% (0/331 pacientes)¹³⁶. Además, según distintos trabajos publicados, la ECe parece más frecuente en pacientes con CU que con EC^{107,111,128,131}.

En el trabajo que se presenta, la prevalencia de ECe en pacientes con EII es de 2,45% (4 de los 163 pacientes en los que se realizó cribado de ECe), de los cuales 3 padecían CU y 1 EC. Por tanto, en la serie de pacientes estudiada, la prevalencia de ECe es de 3 a 9 veces superior a la presente en la población general en España. No se dispone de datos de prevalencia de ECe en la población general origen de la muestra para realizar un análisis comparativo al respecto. Además, en el grupo de pacientes estudiado, la prevalencia de ECe es

claramente superior a la existente en otras poblaciones y series de pacientes con EII. Una de las razones que explicarían este hecho pudiera ser la presencia de determinados factores genéticos, étnicos o ambientales no identificados. En este trabajo también se observa más frecuencia de ECe en pacientes con CU (3 de los 4 pacientes diagnosticados de ECe), y el paciente con EC tiene afectación colónica. Aunque debido al bajo número de pacientes no se pueden realizar otros análisis al respecto, la ECe sí parece poder asociarse a una localización colónica de la EII en la población estudiada, y sólo 1 de los 4 pacientes con ECe, concretamente el paciente con EC de colon, recibió tratamiento con inmunomoduladores en el periodo estudiado. Existen pocos estudios publicados acerca del impacto de la ECe en el fenotipo y la historia natural de la EII. En una serie publicada en el año 2013, en el que se estudian 51 pacientes con ECe y EII (22 CU, 28 EC y 1 CI); no se detectaron diferencias significativas respecto a la edad, el sexo o la raza entre los pacientes con EII con y sin ECe, pero sí se detectó más frecuencia de pancolitis (OR 3,30, IC 95% 1,05–21,50 y una tendencia mayor al uso de inmunomoduladores en los pacientes con CU y ECe, sin detectar diferencias en las características o la historia natural de los pacientes con EC y ECe respecto a los controles¹³³.

En todos los pacientes de la serie con ECe y EII, la IgA estaba dentro de los límites normales, los AATGt eran positivos, y los 4 presentaban HLA de riesgo para la ECe, siendo en dos de ellos el HLA DQ2 (DR7-DQ2) y en los otros dos, HLA DQ8 (DR4-DQ8). El paciente con ECe y EC presentaba HLA DQ8 (DR4-DQ8), al igual que uno de los pacientes con ECe y CU, y los otros dos pacientes con ECe y CU presentaban HLA DQ2 (DR7-DQ2). Ninguno de los pacientes diagnosticados de ECe en este trabajo hubo referido antecedentes familiares de ECe, aunque según las distintas publicaciones existentes, sólo el 15-20% presentan antecedentes familiares de primer grado⁵⁻⁷.

3. DIFERENCIAS ENTRE PACIENTES CON Y SIN ENFERMEDAD CELÍACA

En la comparación entre pacientes con y sin ECe, ninguno de los valores comparados obtiene diferencias estadísticamente significativas, probablemente por el bajo tamaño de la muestra con ECe (sólo 4 pacientes). Sí se observa que los pacientes con ECe tienen mayor frecuencia de AATGt positivos, lo cual es lógico teniendo en cuenta que son los marcadores que se emplean para el cribado de la ECe, y que los pacientes con EII sin ECe tienen con más frecuencia antecedentes familiares de EII. Además, ninguno de los pacientes con EII y ECe precisó en el periodo estudiado tratamiento con metotrexato, infliximab o adalimumab (aunque uno de ellos precisó tratamiento con azatioprina). Asimismo, el número de tratamientos necesitados fue mayor de forma global en el grupo de EII sin ECe que en el grupo de EII con ECe, probablemente porque el grupo de EII sin ECe incluya mayor número de pacientes.

4. FORTALEZAS Y LIMITACIONES

4.1. FORTALEZAS

El objetivo principal de esta tesis es describir la prevalencia de ECe en pacientes con EII. El diseño del estudio permite estudiar la prevalencia de ECe en pacientes con EII sin interferencia con tratamientos o situaciones que pudieran dificultar el diagnóstico de ECe. En este estudio, el diagnóstico de ECe se realiza de forma prácticamente simultánea al de la EII, y además, en la evolución se confirmó respuesta a la dieta sin gluten en los 4 casos. Por tanto, se puede descartar la potencial influencia de tratamiento con glucocorticoides o inmunosupresores en la aparición de AATGt y en el desarrollo de la ECe.

Dos de los 4 pacientes en los que se diagnostica ECe presentan lesión histológica Marsh 1. Ante la presencia de lesiones tipo Marsh 1 en una biopsia de duodeno en un paciente con sospecha de ECe, es importante un diagnóstico correcto de ECe previa exclusión de otras causas frecuentes de esta lesión duodenal (presencia de HP, parásitos, ingesta de AINES,...)¹⁸⁵ y comprobando la respuesta a la retirada del gluten de la dieta, puesto que una proporción significativa de estos pacientes pueden tener síntomas importantes y se podrían beneficiar de una dieta sin gluten^{177,186}. En la serie de datos presentada, en los pacientes con Marsh 1 se descartaron otras causas de lesión duodenal y se comprobó la respuesta y la normalización de la histología duodenal tras la retirada del gluten de la dieta. Además, se ha demostrado la mayor sensibilidad de los AATGt frente a los EMA en el cribado de ECe, destacando su alta sensibilidad para la detección de la lesión tipo Marsh 1^{177,186}.

Sólo se repitió la biopsia duodenal tras la retirada del gluten de la dieta en los pacientes con Marsh 1, observándose normalización de las alteraciones presentes previamente. En los otros dos pacientes con lesión histológica Marsh 3 no se repitió la biopsia por presentar mejoría clínica o ausencia de síntomas, negativización de los AATGt o ausencia de datos clínicos o analíticos que hicieran pensar en ECe refractaria.

El área del Hospital Infanta Sofía incluye una población definida, con una amplia cobertura, que dispone de las adecuadas instalaciones médicas y de los procedimientos y herramientas diagnósticas adecuadas tanto para el diagnóstico de la EII como de la ECe, con cobertura poblacional predominantemente pública, con atención especializada de Aparato Digestivo únicamente en el Hospital Infanta Sofía (no existe Atención Especializada de esta especialidad dependiente de la Consejería de Sanidad en Centros de Especialidades en el área) y con una adecuada coordinación entre los distintos niveles asistenciales,

sin que existan casos de EII o de ECe en mayores de 14 años diagnosticados por otras especialidades médicas en el Hospital Universitario Infanta Sofía que no sean conocidos, seguidos o tratados por la Sección de Aparato Digestivo del hospital. Aunque se disponga en el área de dos grandes centros sanitarios privados y de algunas consultas privadas que pudiesen haber diagnosticado algún caso de ECe asociada a EII en pacientes pertenecientes a esa área (con potencial pérdida de algún paciente), no parece sin embargo que este hecho pudiera ser significativo. Si tenemos en cuenta los datos de la Fundación IDIS¹⁸⁷, el porcentaje de población española que disponía de seguro privado en el año 2010 era del 16,16%, y de éstos, sólo el 10% hacía uso exclusivo de esta modalidad sanitaria. Según esto, y teniendo esto en cuenta las peculiaridades del curso clínico y de los tratamientos disponibles para la Enfermedad Inflamatoria Intestinal, y la experiencia clínica, la presencia de la medicina privada directamente relacionada con la EII es escasa, y gran número de pacientes del área que han sido diagnosticados de EII en esos centros médicos privados acuden poco tiempo después del diagnóstico de EII a la sanidad pública.

Como objetivo secundario de este estudio, se realiza un estudio descriptivo de los pacientes con nuevo diagnóstico de EII, tanto de sus características demográficas como de las características de la EII y los tratamientos recibidos. Esto puede permitir un estudio más profundo en un futuro del comportamiento de la EII en esta área, así como su comparación con otras poblaciones.

4.2. LIMITACIONES

Este estudio se puede criticar en varios puntos. En primer lugar, se trata de un estudio retrospectivo, lo que condiciona tanto el bajo número de pacientes

(se analizan datos de 193 pacientes frente a los recogidos en otras publicaciones¹⁰⁷) como la falta de recogida de algunos datos. Este estudio recoge pacientes de un solo centro con nuevo diagnóstico de EII y se basa en datos extraídos de las historias clínicas y que por tanto se obtienen de la práctica clínica real. Debido a esto, y a pesar del desarrollo de protocolos al respecto para su implantación en la actividad diaria, hay pacientes en los que esos datos no se han recogido. Esto puede dificultar la obtención de conclusiones al respecto.

No se dispone de datos de prevalencia de ECe en la población general del área de estudio, y la recogida de datos al respecto sería incompleta, dado que no todos los pacientes con ECe son seguidos en el Hospital Infanta Sofía (en el área hay dos centros sanitarios privados y varias consultas privadas). Además, no existe disponibilidad de grupo control para comparar prevalencia de ECe en la población de estudio. Se ha comparado con la prevalencia de ECe en población general de España y de otras zonas de Madrid.

Se podría plantear la utilidad real de los AATGt en pacientes con EII. A este respecto, en este estudio se ha pretendido realizar el cribado en condiciones de práctica clínica real, y según las guías clínicas españolas, en adultos se aconseja realizar la determinación de AATGt y no determinar otros anticuerpos para cribado de la ECe. Además, varios estudios han demostrado la mayor sensibilidad de los AATGt frente a los EMA en el cribado de ECe, destacando su alta sensibilidad para la detección de la lesión tipo Marsh 1^{177,186}. En la serie presentada, en un paciente se determinaron los EMA junto a los AATGt, y ambos fueron positivos, con diagnóstico final de ECe, con lo que la detección de AATGt positivo permitió el diagnóstico de ECe independientemente de la presencia de EMA.

CONCLUSIONES

- En los pacientes con EII del Área del Hospital Infanta Sofía, la prevalencia de ECe es de 3 a 9 veces superior a la presente en la población general en España y a la existente en otras series publicadas de pacientes con EII. Los HLA relacionados con la ECe en los pacientes con ECe y EII de la población estudiada son HLA DQ8 (DR4-DQ8) y HLA DQ2 (DR7-DQ2).
- En el área sanitaria del Hospital Infanta Sofía, parece recomendable realizar el cribado de ECe en los pacientes con diagnóstico *de novo* EII, sobre todo en los pacientes con CU o con EC con afectación de colon.
- La prevalencia de AATGt en la serie estudiada es superior a la de la población general en España y menor a la de otras series de pacientes con EII publicadas. En la muestra estudiada, los pacientes con AATGt positivos presentan EII de afectación colónica, independientemente de que se trate de EC o CU. El tipo de EII no parece que influya en la positividad de los AATGt.
- La combinación de AATGt y estudio genético de ECe en pacientes con EII permite el cribado de ECe en esta población al igual que en la población general.
- El déficit de IgA es más frecuente en pacientes con EC que con CU. Existe una tendencia a que los pacientes con déficit de IgA presenten un debut de la EII a una edad más temprana.
- La CU es más frecuente que la EC en la población del área estudiada. Los pacientes con EC debutan a una edad más joven que los que padecen CU y CI. La EC es más frecuente en varones y la CU en mujeres. La localización de la EC en los pacientes de esta serie es similar a la descrita en otros estudios. En la CU predomina la colitis extensa.

- En pacientes con diagnóstico *de novo* de EII, las mujeres presentan con más frecuencia antecedentes familiares de EII.
- En la serie estudiada, el 1,7 % de los pacientes con CU presentan enfermedad perianal compleja.
- Se emplearon mayor número de tratamientos en la EC que en la CU. El empleo de 5ASA es mayor en la CU y la azatioprina se emplea con mayor frecuencia en la EC. Los pacientes con EC perianal precisaron mayor número de tratamientos.

TABLAS Y FIGURAS

Figura 1. Prevalencia mundial de la enfermedad celíaca.

Figura 2. Etiopatogenia de la enfermedad celíaca (modificado de Di Sabatino, A. & Corazza, G. R. *Coeliac disease*. Lancet 2009;373;1480–93).

Figura 3. Locus de susceptibilidad HLA clase II en la enfermedad celíaca (extraído y modificado de Fernandez-Jimenez N, Plaza-Izurieta L, Bilbao JR. La Enfermedad Celíaca: Marcadores genéticos. En Rodrigo L y Peña AS, editores. *Enfermedad celíaca y sensibilidad al gluten no celíaca*. Barcelona, España: OmniaScience; 2013. p. 103-121).

Tabla 1. Espectro clínico de la enfermedad celíaca (modificado de Grupo De Trabajo sobre diagnostico precoz en Enfermedad Celíaca. *Diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca*; Ministerio de Sanidad y Consumo, 2008).

Tabla 2. Formas clínicas de la enfermedad celíaca (modificado de Grupo De Trabajo sobre diagnostico precoz en Enfermedad Celíaca. *Diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca*; Ministerio de Sanidad y Consumo, 2008).

Figura 4. Iceberg de la enfermedad celiaca (modificado de Evans, K. E. & Sanders, D. S. *Celiac disease*. Gastroenterol Clin North Am 201;4; 639–50).

Tabla 3. Enfermedades asociadas a la enfermedad celíaca.

Tabla 4. Anticuerpos empleados para el diagnóstico de la enfermedad celíaca.

Tabla 5. Clasificación de Marsh-Oberhuber de la enfermedad celíaca (extraído de Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. *The histopathology*

of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. Eur J Gastroenterol Hepatol 1999; 11:1185-1194).

Tabla 6. Pacientes en los que se recomienda investigar una posible enfermedad celíaca (modificado de: *NICE clinical guideline: Coeliac disease: recognition and assessment of coeliac disease*, 2009).

Tabla 7. Incidencia y prevalencia de la colitis ulcerosa y de la enfermedad de Crohn en distintas regiones del mundo según los periodos estudiados (extraído de M'Koma AE. *Inflammatory bowel disease: an expanding global health problem.* Clin Med Insights Gastroenterol 2013;6:33-47).

Tabla 8. Clasificación de Montreal para la colitis ulcerosa.

Tabla 9. Clasificación de Montreal para la enfermedad de Crohn.

Tabla 10. Principales manifestaciones extraintestinales en la EII.

Tabla 11. Criterios de Lennard-Jones para el diagnóstico de la colitis ulcerosa.

Tabla 12. Criterios de Lennard-Jones para el diagnóstico de enfermedad de Crohn.

Figura 5. Regiones genómicas de posible asociación entre la enfermedad celíaca y la EII (extraído de Enfermedad celíaca y enfermedad inflamatoria intestinal. Arranz Sanz E, Garrote Adrados JA, Blanco Quirós A. Capítulo 53. En: *Enfermedad Inflamatoria Intestinal.* Gassull, M. Á., Gomollón, F., Hinojosa, J. y Obrador, A. 3ª edición. Ediciones Arán, 2007).

Figura 6. Algoritmo diagnóstico de enfermedad celíaca en EII desarrollado en este trabajo.

Tabla 13. Edad y sexo de los pacientes según tipo de EII.

Figura 7. Distribución global por edad y tipo de EII.

Figura 8. Distribución por edad y tipo de EII en varones.

Figura 9. Distribución de los pacientes de género masculino con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa según la edad al diagnóstico.

Figura 10. Distribución por edad y tipo de EII en mujeres.

Figura 11. Distribución de las pacientes de género femenino con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa según la edad al diagnóstico.

Tabla 14. Comparación entre enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa por grupos de edad al diagnóstico

Tabla 15. Hábito tabáquico y antecedentes familiares de EII y de enfermedad celíaca según tipo de EII.

Tabla 16. Localización de la enfermedad de Crohn en la población de estudio.

Tabla 17. Localización de la colitis ulcerosa en la población de estudio.

Tabla 18. Enfermedad perianal según tipo de enfermedad.

Tabla 19. Tratamientos empleados según tipo de EII.

Tabla 20. Análisis univariante de factores asociados a enfermedad de Crohn vs. colitis ulcerosa.

Tabla 21. Análisis multivariante de factores asociados a enfermedad de Crohn vs. colitis ulcerosa.

Tabla 22. Resultados de determinación de los AATGt en la población de estudio.

Tabla 23. Resultados de la determinación de HLA para enfermedad celíaca en función del tipo de EII.

Tabla 24. Características clínicas de los pacientes con enfermedad celíaca.

Tabla 25. Características clínicas de los pacientes con AATGt positivo y biopsia duodenal normal.

Tabla 26. Diferencias entre pacientes con y sin enfermedad celíaca.

Tabla 27. Resultados histológicos de las biopsias duodenales realizadas.

Figura 12. Área sanitaria del Hospital Infanta Sofía (extraído de www.madrid.org).

BIBLIOGRAFÍA

1. Biancheri P, Giuffrida P, Docena GH, MacDonald TT, Corazza GR, Di Sabatino A. The role of transforming growth factor (TGF)- β in modulating the immune response and fibrogenesis in the gut. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2014;25(1):45-55.
2. Di Sabatino A, Corazza GR. Coeliac disease. *Lancet.* 2009;373(9673):1480-1493.
3. Polanco Allué I. *Enfermedad Celíaca. Presente Y Futuro*. 1ª ed. Ergón Creación; 2013.
4. Casellas F. Enfermedad celíaca. *Med Clínica.* 2006;126(4):137-142.
5. Dubé C, Rostom A, Sy R, et al. The prevalence of celiac disease in average-risk and at-risk Western European populations: A systematic review. *Gastroenterology.* 2005;128(4 Suppl 1):S57-S67.
6. Lundin KEA, Sollid LM. Advances in Celiac Disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2014;30(2):154-162.
7. Sapone A, Bai JC, Ciacci C, et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med.* 2012;10:13.
8. García Novo MD, Garfia C, Acuña Quirós MD, et al. [Prevalence of celiac disease in apparently healthy blood donors in the autonomous community of Madrid]. *Rev Esp Enferm Dig.* 2007;99(6):337-342.
9. Gujral N, Freeman HJ, Thomson ABR. Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol.* 2012;18(42):6036-6059.
10. Alonso Cotoner C, Casellas Jordá F, Chicharro Serrano ML, de Torres

- Ramírez I, Malagelada Benaprés JR. [Iron deficiency: not always blood losses]. *An Med Interna*. 2003;20(5):227-231.
11. Kupfer SS, Jabri B. Pathophysiology of celiac disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2012;22(4):639-660.
 12. Reif S, Lerner A. Tissue transglutaminase--the key player in celiac disease: a review. *Autoimmun Rev*. 2004;3(1):40-45.
 13. Shan L, Molberg Ø, Parrot I, et al. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. *Science*. 2002;297(5590):2275-2279.
 14. Rodrigo L, Peña AS. *Enfermedad Celíaca Y Sensibilidad Al Gluten No Celíaca*. (Rodrigo L, Peña AS, eds.). OmniaScience; 2013.
 15. Pietzak MM, Schofield TC, McGinniss MJ, Nakamura RM. Stratifying risk for celiac disease in a large at-risk United States population by using HLA alleles. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(9):966-971.
 16. Megiorni F, Mora B, Bonamico M, et al. HLA-DQ and risk gradient for celiac disease. *Hum Immunol*. 2009;70(1):55-59.
 17. Polvi A, Arranz E, Fernandez-Arquero M, et al. HLA-DQ2-negative celiac disease in Finland and Spain. *Hum Immunol*. 1998;59(3):169-175.
 18. Garrote JA, Arranz E, Blanco-Quirós A. The HLA-DRB4 gene is present in half of the Spanish HLA-DQ2-negative celiac patients. *Immunogenetics*. 2000;51(12):1045-1046.
 19. Lopez-Vazquez A, Rodrigo L, Fuentes D, et al. MICA-A5.1 allele is associated with atypical forms of celiac disease in HLA-DQ2-negative patients. *Immunogenetics*. 2002;53(10-11):989-991.
 20. Núñez C, Rueda B, Martínez A, et al. A functional variant in the CD209 promoter is associated with DQ2-negative celiac disease in the Spanish

- population. *World J Gastroenterol*. 2006;12(27):4397-4400.
21. Kaukinen K, Partanen J, Mäki M, Collin P. HLA-DQ typing in the diagnosis of celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(3):695-699.
 22. Al-Toma A, Goerres MS, Meijer JWR, Peña AS, Crusius JBA, Mulder CJJ. Human leukocyte antigen-DQ2 homozygosity and the development of refractory celiac disease and enteropathy-associated T-cell lymphoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(3):315-319.
 23. Parmar AS, Alakulppi N, Paavola-Sakki P, et al. Association study of FUT2 (rs601338) with celiac disease and inflammatory bowel disease in the Finnish population. *Tissue Antigens*. 2012;80(6):488-493.
 24. Greco L, Corazza G, Babron MC, et al. Genome search in celiac disease. *Am J Hum Genet*. 1998;62(3):669-675.
 25. Houlston RS, Tomlinson IP, Ford D, et al. Linkage analysis of candidate regions for coeliac disease genes. *Hum Mol Genet*. 1997;6(8):1335-1339.
 26. Izzo V, Pinelli M, Tinto N, et al. Improving the estimation of celiac disease sibling risk by non-HLA genes. *PLoS One*. 2011;6(11):e26920.
 27. Parmar AS, Lappalainen M, Paavola-Sakki P, et al. Association of celiac disease genes with inflammatory bowel disease in Finnish and Swedish patients. *Genes Immun*. 2012;13(6):474-480.
 28. Junker Y, Zeissig S, Kim S-J, et al. Wheat amylase trypsin inhibitors drive intestinal inflammation via activation of toll-like receptor 4. *J Exp Med*. 2012;209(13):2395-2408.
 29. Mesin L, Sollid LM, Di Niro R. The intestinal B-cell response in celiac disease. *Front Immunol*. 2012;3:313.
 30. Grupo De Trabajo sobre diagnostico precoz en Enfermedad Celíaca.

Diagnóstico Precoz de La Enfermedad Celíaca. 2008th ed. Ministerio de Sanidad y Consumo; 2008.

<http://www.msssi.gob.es/profesionales/prestacionesSanitarias/publicaciones/Celiaquia/enfermedadCeliaca.pdf>.

31. Freeman HJ. Celiac disease: a disorder emerging from antiquity, its evolving classification and risk, and potential new treatment paradigms. *Gut Liver*. 2015;9(1):28-37.
32. Evans KE, Sanders DS. Celiac disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2012;41(3):639-650.
33. Biagi F, Corazza GR. Defining gluten refractory enteropathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001;13(5):561-565.
34. Yang A, Chen Y, Scherl E, Neugut AI, Bhagat G, Green PHR. Inflammatory bowel disease in patients with celiac disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11(6):528-532.
35. Cottone M, Marrone C, Casà A, et al. Celiac sprue and Crohn's disease: an association causing severe growth retardation. *Gastroenterology*. 1977;72(4 Pt 1):729-731.
36. Cottone M, Marrone C, Casa A, et al. Familial Occurrence of Inflammatory Bowel Disease in Celiac Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2003;9(5):321-323.
37. Cottone M, Cappello M, Puleo A, Cipolla C, Filippazzo MG. Familial association of Crohn's and coeliac diseases. *Lancet*. 1989;2(8658):338.
38. Coeliac Disease: Recognition and Assessment of Coeliac Disease - PubMed - NCBI. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=3.NICE+clinical+guideline.+Coeliac+disease:+recognition+and+assessment+of+coeliac+disease,+2009>.

39. Mooney PD, Hadjivassiliou M, Sanders DS. Coeliac disease. *BMJ*. 2014;348(mar03_6):g1561.
40. Schiller L, Sellin J. Diarrhea. In: Feldman M, Friedman L, Brandt L, eds. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010:211-232.
41. Sanders DS, Carter MJ, Hurlstone DP, et al. Association of adult coeliac disease with irritable bowel syndrome: a case-control study in patients fulfilling ROME II criteria referred to secondary care. *Lancet*. 2001;358(9292):1504-1508.
42. Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre el síndrome del intestino irritable. *Manejo Del Paciente Con Síndrome Del Intestino Irritable*.; 2005.
43. Di Tola M, Sabbatella L, Anania MC, et al. Anti-tissue transglutaminase antibodies in inflammatory bowel disease: new evidence. *Clin Chem Lab Med*. 2004;42(10):1092-1097.
44. Gassull MÁ, Gomollón F, Hinojosa J, Obrador A. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal*. 3ª Edición. Ediciones Arán; 2007.
45. Kumar V, Jarzabek-Chorzelska M, Sulej J, Karnewska K, Farrell T, Jablonska S. Celiac disease and immunoglobulin a deficiency: how effective are the serological methods of diagnosis? *Clin Diagn Lab Immunol*. 2002;9(6):1295-1300.
46. Wang N, Truedsson L, Elvin K, et al. Serological assessment for celiac disease in IgA deficient adults. *PLoS One*. 2014;9(4):e93180.
47. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, et al. European Society for

- Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54(1):136-160.
48. Esteve Comas M, Fernandez-Bañares F, Santolaría Piedrafita S. Diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. *Protoc actuación conjunta entre Médicos Fam y Gastroenterólogos AEGASTRUM Jarpyo Ed SA.* 2013;1(1).
49. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(5):656-676; quiz 677.
50. Hadithi M, von Blomberg BME, Crusius JBA, et al. Accuracy of serologic tests and HLA-DQ typing for diagnosing celiac disease. *Ann Intern Med.* 2007;147(5):294-302.
51. Tursi A, Giorgetti GM, Brandimarte G, Elisei W. Crohn's disease and celiac disease: association or epiphenomenon? *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2006;10(3):127-130.
52. Culliford A, Markowitz D, Rotterdam H, Green P. Scalloping of duodenal mucosa in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2004;10(3):270-273.
53. Bai JC, Fried M, Corazza GR, et al. World Gastroenterology Organisation global guidelines on celiac disease. *J Clin Gastroenterol.* 2013;47(2):121-126.
54. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1999;11(10):1185-1194.
55. Daum S, Cellier C, Mulder CJJ. Refractory coeliac disease. *Best Pract Res*

Clin Gastroenterol. 2005;19(3):413-424.

56. Basson M, Mezzarobba M, Weill A, et al. Severe intestinal malabsorption associated with olmesartan: a French nationwide observational cohort study. *Gut.* August 2015.
57. Choi E-YK, McKenna BJ. Olmesartan-Associated Enteropathy: A Review of Clinical and Histologic Findings. *Arch Pathol Lab Med.* 2015;139(10):1242-1247.
58. Pustaszeri MP, Genta RM, Cryer BL. Drug-induced injury in the gastrointestinal tract: clinical and pathologic considerations. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2007;4(8):442-453.
59. Marietta E V, Nadeau AM, Cartee AK, et al. Immunopathogenesis of olmesartan-associated enteropathy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42(11-12):1303-1314.
60. Catassi C, Fasano A. Celiac disease diagnosis: simple rules are better than complicated algorithms. *Am J Med.* 2010;123(8):691-693.
61. Zevallos VF, Herencia LI, Chang F, Donnelly S, Ellis HJ, Ciclitira PJ. Gastrointestinal effects of eating quinoa (*Chenopodium quinoa* Willd.) in celiac patients. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(2):270-278.
62. Bernstein CN, Fried M, Krabshuis JH, et al. World Gastroenterology Organization Practice Guidelines for the diagnosis and management of IBD in 2010. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16(1):112-124.
63. Langholz E. Current trends in inflammatory bowel disease: the natural history. *Therap Adv Gastroenterol.* 2010;3(2):77-86.
64. M'Koma AE. Inflammatory bowel disease: an expanding global health problem. *Clin Med Insights Gastroenterol.* 2013;6:33-47.

-
65. Pajares JM, Gisbert JP. Epidemiology of inflammatory bowel disease in Spain. A systematic review. *Rev Esp Enferm Dig.* 2001;93(1):9-20.
 66. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut.* 1996;39(5):690-697.
 67. Yang H, McElree C, Roth MP, Shanahan F, Targan SR, Rotter JI. Familial empirical risks for inflammatory bowel disease: differences between Jews and non-Jews. *Gut.* 1993;34(4):517-524.
 68. Bennett RA, Rubin PH, Present DH. Frequency of inflammatory bowel disease in offspring of couples both presenting with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 1991;100(6):1638-1643.
 69. Tysk C, Lindberg E, Järnerot G, Flodérus-Myrhed B. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking. *Gut.* 1988;29(7):990-996.
 70. Jess T, Riis L, Jespersgaard C, et al. Disease concordance, zygosity, and NOD2/CARD15 status: follow-up of a population-based cohort of Danish twins with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(11):2486-2492.
 71. Halfvarson J, Bodin L, Tysk C, Lindberg E, Järnerot G. Inflammatory bowel disease in a Swedish twin cohort: a long-term follow-up of concordance and clinical characteristics. *Gastroenterology.* 2003;124(7):1767-1773.
 72. Mayberry JF, Judd D, Smart H, Rhodes J, Calcraft B, Morris JS. Crohn's disease in Jewish people--an epidemiological study in south-east Wales. *Digestion.* 1986;35(4):237-240.

73. Aldhous MC, Nimmo ER, Satsangi J. NOD2/CARD15 and the Paneth cell: another piece in the genetic jigsaw of inflammatory bowel disease. *Gut*. 2003;52(11):1533-1535.
74. Tamboli CP, Doman DB, Patel A. Current and future role of biomarkers in Crohn's disease risk assessment and treatment. *Clin Exp Gastroenterol*. 2011;4:127-140.
75. Halme L, Paavola-Sakki P, Turunen U, Lappalainen M, Farkkila M, Kontula K. Family and twin studies in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2006;12(23):3668-3672.
76. Ekbohm A, Adami HO, Helmick CG, Jonzon A, Zack MM. Perinatal risk factors for inflammatory bowel disease: a case-control study. *Am J Epidemiol*. 1990;132(6):1111-1119.
77. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Wajda A. Epidemiology of Crohn's disease and ulcerative colitis in a central Canadian province: a population-based study. *Am J Epidemiol*. 1999;149(10):916-924.
78. Molodecky NA, Kaplan GG. Environmental risk factors for inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2010;6(5):339-346.
79. Bernal I, Domènech E, García-Planella E, Cabré E, Gassull MA. [Opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease undergoing immunosuppressive therapy]. *Gastroenterol Hepatol*. 2003;26(1):19-22.
80. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*. 2005;19 Suppl A:5A - 36A.

-
81. Louis E, Collard A, Oger AF, Degroote E, Aboul Nasr El Yafi FA, Belaiche J. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut*. 2001;49(6):777-782.
 82. Veloso FT, Ferreira JT, Barros L, Almeida S. Clinical outcome of Crohn's disease: analysis according to the vienna classification and clinical activity. *Inflamm Bowel Dis*. 2001;7(4):306-313.
 83. Farmer RG, Whelan G, Fazio VW. Long-term follow-up of patients with Crohn's disease. Relationship between the clinical pattern and prognosis. *Gastroenterology*. 1985;88(6):1818-1825.
 84. Schwartz DA, Loftus E V, Tremaine WJ, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*. 2002;122(4):875-880.
 85. Hellers G, Bergstrand O, Ewerth S, Holmström B. Occurrence and outcome after primary treatment of anal fistulae in Crohn's disease. *Gut*. 1980;21(6):525-527.
 86. Marín Jiménez I, Menchén Viso LA, Gomollón García F. *Diagnóstico Diferencial de La Enfermedad Inflamatoria Intestinal*. 1º edición. Elsevier Doyma; 2012.
 87. Van Assche G, Dignass A, Panes J, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*. 2010;4(1):7-27.
 88. Rothfuss KS, Stange EF, Herrlinger KR. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*. 2006;12(30):4819-4831.
 89. Lennard-Jones JE. Classification of inflammatory bowel disease. *Scand J*

Gastroenterol Suppl. 1989;170:2-6; discussion 16-19.

90. Dignass A, Eliakim R, Magro F, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*. 2012;6(10):965-990.
91. Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W. American Gastroenterological Association Institute technical review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2006;130(3):940-987.
92. Ford AC, Achkar J-P, Khan KJ, et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(4):601-616.
93. Feagan BG, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane database Syst Rev*. 2012;10:CD000543.
94. Sutherland L, Macdonald JK. *Oral 5-Aminosalicylic Acid for Maintenance of Remission in Ulcerative Colitis*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2006.
95. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis*. 2012;6(10):991-1030.
96. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis*. 2010;4(1):28-62.
97. Jinesh S. Pharmaceutical aspects of anti-inflammatory TNF-blocking drugs. *Inflammopharmacology*. February 2015.

-
98. Fausel R, Afzali A. Biologics in the management of ulcerative colitis - comparative safety and efficacy of TNF- α antagonists. *Ther Clin Risk Manag.* 2015;11:63-73.
99. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). <http://www.aemps.gob.es/>.
100. D'Haens G, Panaccione R. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD With the European Crohn's and Colitis Organization: When. *Am J Gastroenterol Gastroenterol.* 2011;106(2):199-212.
101. Mozaffari S, Nikfar S, Abdolghaffari AH, Abdollahi M. New biologic therapeutics for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Expert Opin Biol Ther.* 2014;14(5):583-600.
102. Targownik LE, Bernstein CN. Infectious and malignant complications of TNF inhibitor therapy in IBD. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(12):1835-1842, quiz 1843.
103. Riestra S, Taxonera C, Carpio D, López-San Román A, Gisbert JP, Doménech E. Recomendaciones del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU) sobre cribado y tratamiento de la tuberculosis latente en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. *Enferm Inflamatoria Intest al Día.* 2015;14(3):109-119.
104. Campins M, Cossio Y, Martínez X. Vacunación de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal . Recomendaciones prácticas. *Rev Esp Enferm Dig.* 2013;105:93-102.
105. Van Assche G, Dignass A, Bokemeyer B, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of

- ulcerative colitis part 3: special situations. *J Crohns Colitis*. 2013;7(1):1-33.
106. Hwang JM, Varma MG. Surgery for inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2008;14(17):2678-2690.
107. Casella G, D'Inca R, Oliva L, et al. Prevalence of celiac disease in inflammatory bowel diseases: An IG-IBD multicentre study. *Dig Liver Dis*. 2010;42(3):175-178.
108. Polanco Allué I. *Libro Blanco de La Enfermedad Celíaca*. (Polanco Allué I, ed.). Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid; 2008.
109. Salem S, Truelove S. Small-Intestinal and Gastric Abnormalities in Ulcerative Colitis. *Br Med J*. 1965;1(5438):827-831.
110. Gillberg R, Dotevall G, Ahrén C. Chronic inflammatory bowel disease in patients with coeliac disease. *Scand J Gastroenterol*. 1982;17(4):491-496.
111. Breen EG, Coghlan G, Connolly EC, Stevens FM, McCarthy CF. Increased association of ulcerative colitis and coeliac disease. *Ir J Med Sci*. 1987;156(4):120-121.
112. Sblattero D, Berti I, Trevisiol C, et al. Human recombinant tissue transglutaminase ELISA: an innovative diagnostic assay for celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(5):1253-1257.
113. Bulger K, Griffin M, Dervan P, Lennon J, Crowe J. Coeliac disease in association with inflammatory bowel disease. *Postgrad Med J*. 1988;64(750):336.
114. Cadahía V, Rodrigo L, Fuentes D, Riestra S, de Francisco R, Fernández M. Celiac disease (CD), ulcerative colitis (UC), and primary sclerosing cholangitis (PSC) in one patient: a family study. *Rev Esp Enferm Dig*. 2005;97(12):907-913.

115. Habior A, Rawa T, Orłowska J, et al. Association of primary sclerosing cholangitis, ulcerative colitis and coeliac disease in female siblings. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2002;14(7):787-791.
116. Sýkora J, Varvarovská J, Pomahacová R, Siala K, Stozický F. Simultaneous presentation of celiac disease, ulcerative colitis and autoimmune thyroiditis in childhood. *J Clin Gastroenterol*. 2004;38(7):613-614.
117. Wurm P, Dixon AD, Rathbone BJ. Ulcerative colitis, primary sclerosing cholangitis and coeliac disease: two cases and review of the literature. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003;15(7):815-817.
118. Tursi A, Giorgetti GM, Brandimarte G, Elisei W. High prevalence of celiac disease among patients affected by Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11(7):662-666.
119. Leeds JS, Höroldt BS, Sidhu R, et al. Is there an association between coeliac disease and inflammatory bowel diseases? A study of relative prevalence in comparison with population controls. *Scand J Gastroenterol*. 2007;42(10):1214-1220.
120. Cheikh I, Maamouri N, Chouaib S, Chaabouni H, Ouerghi H, Ben-Ammar A. [Association of celiac disease and Crohn's disease. A case report]. *Rev Med Interne*. 2003;24(11):755-756.
121. Karoui S, Boubaker J, Hamzaoui S, Ben Yaghlene L, Filali A. [Association of asymptomatic celiac disease and Crohn's disease]. *Ann Med Interne (Paris)*. 2000;151(5):411-412.
122. Durusu M, Gürlek A, Simşek H, Balaban Y, Tatar G. Coincidence or causality: celiac and Crohn diseases in a case of Turner syndrome. *Am J Med Sci*. 2005;329(4):214-216.

123. Schedel J, Rockmann F, Bongartz T, Woenckhaus M, Schölmerich J, Kullmann F. Association of Crohn's disease and latent celiac disease: a case report and review of the literature. *Int J Colorectal Dis.* 2005;20(4):376-380.
124. Snook JA, de Silva HJ, Jewell DP. The association of autoimmune disorders with inflammatory bowel disease. *Q J Med.* 1989;72(269):835-840.
125. Chakraborty A, Bremner AR, Moore I, Beattie RM. Coeliac disease and Crohn's disease: an association not to be forgotten. *Hosp Med.* 2003;64(11):684-685.
126. Kitis G, Holmes GK, Cooper BT, Thompson H, Allan RN. Association of coeliac disease and inflammatory bowel disease. *Gut.* 1980;21(7):636-641.
127. Patel J, Agasti A, Rao S, Srinivas MG, Patel M, Sawant P. Celiac disease preceding Crohn's disease? *Trop Gastroenterol.* 2011;32(3):236-238.
128. Day AS, Abbott GD. Simultaneous presentation of coeliac disease and ulcerative colitis in a child. *J Paediatr Child Health.* 1999;35(2):204-206.
129. Tysk C. Concurrent ulcerative colitis, celiac sprue, and primary sclerosing cholangitis. *J Clin Gastroenterol.* 1994;18(3):241-242.
130. Masachs M, Casellas F, Malagelada JR. Enfermedad inflamatoria intestinal en pacientes celíacos. *Rev Esp Enferm Dig.* 2007;99(8):446-450.
131. Cheng SX, Raizner A, Phatak UP, Cho JH, Pashankar DS. Celiac disease in a child with ulcerative colitis: a possible genetic association. *J Clin Gastroenterol.* 2013;47(2):127-129.
132. Ciobanu L, Pascu O, Iobagiu S, Damian D, Dumitru E, Tantau M.

- Unknown complicated celiac disease as an unexpected finding in patients investigated with capsule endoscopy for Crohn's disease. A case series. *J Gastrointest Liver Dis.* 2013;22(1):97-100.
133. Oxford EC, Nguyen DD, Sauk J, et al. Impact of coexistent celiac disease on phenotype and natural history of inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(7):1123-1129.
134. Peters U, Askling J, Gridley G, Ekbom A, Linet M. Causes of death in patients with celiac disease in a population-based Swedish cohort. *Arch Intern Med.* 2003;163(13):1566-1572.
135. Nielsen OH, Jacobsen O, Pedersen ER, et al. Non-tropical sprue. Malignant diseases and mortality rate. *Scand J Gastroenterol.* 1985;20(1):13-18.
136. Merino O, Delgado L, Ituarte J, Moretó M. Asociación entre enfermedad inflamatoria intestinal y celiaquía. *Gastroenterol Hepatol.* 2008;31(3):165.
137. Fernández-Bañares F, Esteve M, Farré C, et al. Predisposing HLA-DQ2 and HLA-DQ8 haplotypes of coeliac disease and associated enteropathy in microscopic colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005;17(12):1333-1338.
138. Mariné Guillem M, Esteve Comas M. [Should the possibility of celiac disease be investigated in all patients with Crohn's disease?]. *Gastroenterol Hepatol.* 2009;32(3):169-170.
139. Heap GA, van Heel DA. The genetics of chronic inflammatory diseases. *Hum Mol Genet.* 2009;18(R1):R101-R106.
140. Pascual V, Dieli-Crimi R, López-Palacios N, Bodas A, Medrano LM, Núñez C. Inflammatory bowel disease and celiac disease: Overlaps and

- differences. *World J Gastroenterol*. 2014;20(17):4846-4856.
141. Lopez-Vazquez A, Rodrigo L, Fuentes D, et al. MHC class I chain related gene A (MICA) modulates the development of coeliac disease in patients with the high risk heterodimer DQA1*0501/DQB1*0201. *Gut*. 2002;50(3):336-340.
142. Latiano A, Palmieri O, Valvano MR, et al. The association of MYO9B gene in Italian patients with inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27(3):241-248.
143. Monsuur AJ, de Bakker PIW, Alizadeh BZ, et al. Myosin IXB variant increases the risk of celiac disease and points toward a primary intestinal barrier defect. *Nat Genet*. 2005;37(12):1341-1344.
144. Einarsdottir E, Koskinen LLE, Dukes E, et al. IL23R in the Swedish, Finnish, Hungarian and Italian populations: association with IBD and psoriasis, and linkage to celiac disease. *BMC Med Genet*. 2009;10:8.
145. Glas J, Stallhofer J, Ripke S, et al. Novel genetic risk markers for ulcerative colitis in the IL2/IL21 region are in epistasis with IL23R and suggest a common genetic background for ulcerative colitis and celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(7):1737-1744.
146. Festen EAM, Szperl AM, Weersma RK, Wijmenga C, Wapenaar MC. Inflammatory bowel disease and celiac disease: overlaps in the pathology and genetics, and their potential drug targets. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2009;9(2):199-218.
147. Fasano A, Not T, Wang W, et al. Zonulin, a newly discovered modulator of intestinal permeability, and its expression in coeliac disease. *Lancet*. 2000;355(9214):1518-1519.

-
148. Gibson PR. Increased gut permeability in Crohn's disease: is TNF the link? *Gut*. 2004;53(12):1724-1725.
149. Dörffel Y, Pavel M, Loening-Baucke V, Swidsinski A. Common biostructure of the fecal flora in celiac disease, Crohn's disease, and carcinoid tumors. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(11):1613-1614.
150. Núñez C, Dema B, Cénit MC, et al. IL23R: a susceptibility locus for celiac disease and multiple sclerosis? *Genes Immun*. 2008;9(4):289-293.
151. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science*. 2006;314(5804):1461-1463.
152. Bardella MT, Elli L, De Matteis S, Floriani I, Torri V, Piodi L. Autoimmune disorders in patients affected by celiac sprue and inflammatory bowel disease. *Ann Med*. 2009;41(2):139-143.
153. Ventura A, Magazzù G, Greco L. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. SIGEP Study Group for Autoimmune Disorders in Celiac Disease. *Gastroenterology*. 1999;117(2):297-303.
154. Sategna Guidetti C, Solerio E, Scaglione N, Aimo G, Mengozzi G. Duration of gluten exposure in adult coeliac disease does not correlate with the risk for autoimmune disorders. *Gut*. 2001;49(4):502-505.
155. Viljamaa M, Kaukinen K, Huhtala H, Kyrönpalo S, Rasmussen M, Collin P. Coeliac disease, autoimmune diseases and gluten exposure. *Scand J Gastroenterol*. 2005;40(4):437-443.
156. Cosnes J, Cellier C, Viola S, et al. Incidence of autoimmune diseases in celiac disease: protective effect of the gluten-free diet. *Clin Gastroenterol*

Hepatol. 2008;6(7):753-758.

157. Koninckx CR, Giliams JP, Polanco I, Peña AS. IgA antigliadin antibodies in celiac and inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1984;3(5):676-682.
158. Farrace MG, Picarelli A, Di Tola M, et al. Presence of anti-“tissue” transglutaminase antibodies in inflammatory intestinal diseases: an apoptosis-associated event? *Cell Death Differ.* 2001;8(7):767-770.
159. Bizzaro N, Villalta D, Tonutti E, et al. IgA and IgG tissue transglutaminase antibody prevalence and clinical significance in connective tissue diseases, inflammatory bowel disease, and primary biliary cirrhosis. *Dig Dis Sci.* 2003;48(12):2360-2365.
160. Garrote Adrados J, Arranz Sanz E, Blanco Quirós A, et al. [Value of serological markers in the diagnosis of celiac disease. A proposed protocol]. *An españoles pediatría.* 2000;53(6):533-541.
161. Página web oficial del Hospital Universitario Infanta Sofia. http://www.madrid.org/cs/Satellite?language=es&pagename=HospitalInfantaSofia/Page/HNOR_home.
162. Schiller LR. Chronic diarrhea. *Gastroenterology.* 2004;127(1):287-293.
163. Mearin F, Montoro M. [Irritable bowel syndrome, celiac disease and gluten]. *Med Clin (Barc).* 2014;143(3):124-129.
164. Loftus E V, Sandborn WJ. Epidemiology of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2002;31(1):1-20.
165. Arin Letamendia A, Borda Celaya F, Jesús Burusco Paternain M, et al. Altas tasas de incidencia de enfermedad inflamatoria intestinal en Navarra. Resultados de un estudio prospectivo y poblacional.

- Gastroenterol Hepatol.* 2008;31(3):111-116.
166. López-Serrano P, Pérez-Calle JL, Carrera-Alonso E, et al. Epidemiologic study on the current incidence of inflammatory bowel disease in Madrid. *Rev Esp Enferm Dig.* 2009;101(11):768-772.
167. Lucendo AJ, Hervías D, Roncero Ó, et al. Epidemiology and temporal trends (2000-2012) of inflammatory bowel disease in adult patients in a central region of Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2014;26(12):1399-1407.
168. Lim W-C, Hanauer S. Aminosalicylates for induction of remission or response in Crohn's disease. *Cochrane database Syst Rev.* 2010;(12):CD008870.
169. Levesque BG, Kane S V. Searching for the delta: 5-aminosalicylic Acid therapy for Crohn's disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2011;7(5):295-301.
170. Gearry RB, Ajlouni Y, Nandurkar S, Iser JH, Gibson PR. 5-Aminosalicylic acid (mesalazine) use in Crohn's disease: a survey of the opinions and practice of Australian gastroenterologists. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13(8):1009-1015.
171. Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *J Crohns Colitis.* 2010;4(1):63-101.
172. Wang N, Shen N, Vyse TJ, et al. Selective IgA deficiency in autoimmune diseases. *Mol Med.* 2011;17(11-12):1383-1396.
173. Asada Y, Isomoto H, Shikuwa S, et al. Development of ulcerative colitis during the course of rheumatoid arthritis: Association with selective IgA

- deficiency. *World J Gastroenterol*. 2006;12(32):5240-5243.
174. Manfredi R, Coronado O V, Marinacci G, Righi M, Calza L. Chron's disease, rare association with selective IgA immunodeficiency, and development of life-threatening bacterial infections. *Scand J Infect Dis*. 2004;36(6-7):523-524.
175. Iizuka M, Itou H, Sato M, et al. Crohn's disease associated with selective immunoglobulin A deficiency. *J Gastroenterol Hepatol*. 2001;16(8):951-952.
176. Ludvigsson JF, Neovius M, Hammarström L. Association Between IgA Deficiency & Other Autoimmune Conditions: A Population-Based Matched Cohort Study. *J Clin Immunol*. March 2014.
177. Mariné M, Fernández-Bañares F, Alsina M, et al. Impact of mass screening for gluten-sensitive enteropathy in working population. *World J Gastroenterol*. 2009;15(11):1331-1338.
178. Rostom A, Dubé C, Cranney A, et al. The diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease: a systematic review. *Gastroenterology*. 2005;128(4 Suppl 1):S38-S46.
179. Watanabe C, Komoto S, Hokari R, et al. Prevalence of serum celiac antibody in patients with IBD in Japan. *J Gastroenterol*. June 2013.
180. Sjöber K, Eriksson S, Tenngart B, Roth EB, Leffler H, Stenberg P. Factor XIII and tissue transglutaminase antibodies in coeliac and inflammatory bowel disease. *Autoimmunity*. 2002;35(5):357-364.
181. Ribeiro-Cabral VL, Da-Silva-Patrício FR, Ambrogini-Junior O, Jankiel-Miszputen S. Anti-tissue transglutaminase antibodies (IgA and IgG) in both Crohn's disease and autoimmune diabetes. *Rev Esp Enferm Dig*.

- 2011;103(9):453-457.
182. Dahele A V, Aldhous MC, Humphreys K, Ghosh S. Serum IgA tissue transglutaminase antibodies in coeliac disease and other gastrointestinal diseases. *QJM*. 2001;94(4):195-205.
183. El-Matary W, Senthilselvan A, Fedorak RN, Dieleman L, Spady D. Celiac disease in children with inflammatory bowel disease: a prospective cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(3):455-456.
184. Mantzaris GJ, Roussos A, Koilakou S, et al. Prevalence of celiac disease in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11(11):1029.
185. Brown I, Mino-Kenudson M, Deshpande V, Lauwers GY. Intraepithelial lymphocytosis in architecturally preserved proximal small intestinal mucosa: an increasing diagnostic problem with a wide differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2006;130(7):1020-1025.
186. Esteve M, Rosinach M, Fernández-Bañares F, et al. Spectrum of gluten-sensitive enteropathy in first-degree relatives of patients with coeliac disease: clinical relevance of lymphocytic enteritis. *Gut*. 2006;55(12):1739-1745.
187. IDIS F. Informe IDIS. Sanidad privada, aportando valor. Análisis de situación. 2011. https://www.fundacionidis.com/wp-content/informes/informe_analisis_situacion_ok_impresion_redu5-08-2011.pdf.